

RECHERCHES
SUR
LA SIGNIFICATION CLINIQUE
DE
L'INDOXYLURIE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 19 Mars 1936

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

VAXMAN (Huna)

Diplômé d'Hygiène

né le 10 octobre 1910, à Moghilev-Podolia (Russie)

Examinateurs de la Thèse : { MM. RICHON, Professeur. Président.
ROBERT, Professeur..... }
CAUSSADE, Professeur.... } Juges.
ABEL, Agrégé..... }

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1936



Digitized by the Internet Archive
in 2026

RECHERCHES
SUR
LA SIGNIFICATION CLINIQUE
DE
L'INDOXYLURIE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 19 Mars 1936

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

VAXMAN (Huna)

Diplômé d'Hygiène

né le 10 octobre 1910, à Moghilev-Podolia (Russie)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. RICHON, Professeur.	Président.
		ROBERT, Professeur.....	Juges.
		CAUSSADE, Professeur....	
		ABEL, Agrégé.....	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1936

UNIVERSITÉ DE NANCY - FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen: M. L. SPILLMANN, O *, I *.

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, *, I *; WEISS, O *, I *;
BOUIN, O *, I *; ANCEL, *, I *; GARNIER, *, I *; MACÉ, *, I *;
P. PARISOT, O *, I *; DUFOUR, *, I *; G. THIRY, *, I *.

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I *.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O *, I *.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRÉLICH, *, I *.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I *.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. A. FRUINSCHOLZ, O *, I *.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I *.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, *, I *.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I *.
Anatomie descriptive	M. G. MICHEL, *, I *.
Clinique chirurgicale	M. M. LUCIEN, *, I *.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I *.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I *.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, *, I *.
Hygiène et médecine préventive	M. I. PARISOT, C *, I *.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I *.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I *.
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, A *, I *.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I *.
Bactériologie et parasitologie médicale	M. DE LAVERGNE, *, I *.
Thérapeutique	N.
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, *, I *.
	M. WATRIN, *, I *.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Clinique des maladies tuberculeuses	M. ABEL, *, I *, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, A *, agrégé.
Clinique gynécologique	M. P. SIMONIN, A *, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I *, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A *, agrégé.
Propédeutique dermatologique	M. DE LAVERGNE, *, I *, professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I *, prof. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, *, I *, ag. l.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I *, ch. du c., ag. l.
Obstétrique	M. JOB, *, I *, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, A *, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. DROUET, A *, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I *, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I *, agrégé.
Education physique (r)	M. HAMÉL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Clinique neurologique (r)	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (r)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. MERKLEN, A *.	MM. POURSINES.	MM. GUILLEMIN, A *.
FLORENTIN.	MELNOITE, O *.	ABEL, *, I *.
BODART.	MUTEL, *, I *.	DROUET, A *.
CHALNOT.	VERMELIN, *, A *.	SIMONIN, A *.
WOLFF, A *.		

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, *, I *. S. RÉMY, I *; BUSQUET, I *;
M. FAIRISSE, I *; BINET, *, I *; BARTHÉLEMY, *, I *; LAMY, *, I *.

M. E. TRIBOLET, I *, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MES CHERS PARENTS

*Faible témoignage de mon inaltérable
affection et de ma profonde reconnais-
sance.*

A FANNY

AUX MIENS - A MES AMIS

A notre Maître et Président de Thèse

M. LE DOCTEUR RICHON

Professeur de Clinique médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous le remercions de tout cœur pour la bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli dans son service et pour les conseils qu'il nous a prodigués au cours de ce travail. C'est à lui que nous devons la majeure partie de notre formation médicale clinique. Clinicien averti, il nous a appris à apprécier le laboratoire en tant qu'adjuvant plein d'indications précieuses, mais sans jamais oublier l'incontestable priorité de la clinique. Le grand principe de son enseignement, basé sur des méthodes critiques, a toujours été de dégager du schéma didactique la vérité médicale. Nous avons toujours été plein d'admiration pour sa haute conscience professionnelle, pour sa patience avec les malades et avec nous, ses élèves.

Nous lui offrons l'hommage de notre sincère reconnaissance.

A nos Juges :

M. LE DOCTEUR ROBERT

Professeur de Chimie médicale
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR CAUSSADE

Professeur de Clinique médicale infantile
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR ABEL

Professeur agrégé
Chargé du cours de Pathologie interne
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous ont fait le très grand honneur de juger ce travail.

Témoignage de notre gratitude.

INTRODUCTION

Il est curieux de suivre, lorsqu'on aborde l'étude de l'indoxyle, les variations doctrinales auxquelles ont donné lieu l'histoire chimique de ce corps, depuis sa découverte, et surtout la signification clinique de sa présence dans les urines. L'indoxyle a eu ses périodes de vogue parce qu'on croyait trouver en lui un témoin précieux d'une foule d'affections fort disparates. Il a eu ses périodes de disgrâce où on lui niait toute signification.

Ces fluctuations tiennent à ce qu'on a trop exigé de l'indoxyle urinaire en voulant en faire un test infailible d'une série d'états pathologiques très différents les uns des autres. L'interprétation de ce test présente d'autre part une complexité réelle, comme cela arrive dans toutes les questions qui ont trait au mécanisme intime des phénomènes métaboliques. Les variations importantes de l'indoxyle urinaire à l'état physiologique, en relation avec les régimes et avec certaines prédispositions individuelles, ne sont pas pour faciliter son étude.

La question de l'indoxyle urinaire fut reprise tout récemment par un certain nombre d'auteurs et notamment par Guy LAROCHE et ses élèves, par GRI-

GAUT, etc., dont les recherches nous ont inspiré ce travail.

Loin de nous la prétention d'apporter dans ce modeste travail la solution du problème. Notre ambition se borne à une mise au point impartiale de la question.

Le plan de ce travail sera le suivant :

Dans un premier chapitre nous décrirons la nature chimique de l'indoxyle ainsi qu'un certain nombre de méthodes de détection et de dosage de ce corps. Nous passerons ensuite à l'exposé de la technique de JOLLES-GRIGAUT, dont nous nous sommes servi au cours de nos recherches personnelles.

Dans un second chapitre nous étudierons l'origine de l'indoxyle et le cycle métabolique de ce corps jusqu'à son arrivée au stade urinaire. Nous ne ferons qu'esquisser la théorie de l'indologenèse extra-intestinale. Nous insisterons un peu plus longtemps sur le rôle du foie dans la transformation de l'indol en indoxyle.

Un troisième chapitre sera consacré à l'étude physiopathologique de l'indoxylurie. Nous y passerons en revue la question de l'origine intestinale de l'indol, le rôle de la flore intestinale dans sa genèse, la toxicité comparative de l'indol et de l'indoxyle et toute une série de facteurs qui conditionnent à l'état physiologique et à l'état pathologique les variations de l'indoxyle urinaire.

Dans un quatrième chapitre nous tâcherons de mettre en évidence, à l'aide de nos observations per-

sonnelles qui sont au nombre de 35, la signification séméiologique du test indoxylurique.

Nous envisagerons successivement :

- A. L'indoxylurie dans les états gastriques.
- B. L'indoxylurie dans les états hépatiques.
- C. L'indoxylurie dans les états intestinaux.

Nous terminerons par un certain nombre de conclusions que nos recherches personnelles nous ont permis de formuler sur l'intérêt clinique de l'indoxylurie.

CHAPITRE PREMIER

CHIMIE, DÉTECTION ET DOSAGE DE L'INDOXYLE

L'indican est le sel potassique de l'acide indoxyl-sulfurique. Il fait partie du groupe des phénylsulfates de formule générale :



R est un radical aromatique qui peut être : soit le phénol (acide phénylsulfurique), soit le paracrésol (acide paracrésylsulfurique), soit l'indoxyle (acide indoxylsulfurique),

L'indican a été ainsi appelé par les auteurs allemands en raison de la propriété commune qu'il présente, avec l'indican végétal, de donner de l'indigo par hydrolyse et oxydation. Mais cette analogie ne saurait être poussée loin car l'indican des plantes est un glucoside de l'indoxyle, tandis que l'indican urinaire en est un dérivé sulfoconjugué.

Il existe d'autre part dans les urines toute une série d'autres composés indigogènes, peu étudiés d'ailleurs, dont nous connaissons par exemple l'acide indoxyl-glycuronique. Celui-ci apparaîtrait dans l'organisme dans certaines circonstances au moment où

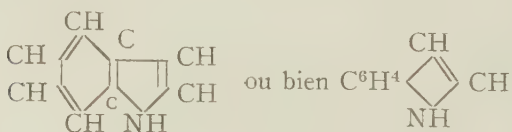
l'indoxyle, produit en abondance, ne trouve pas d'acide sulfurique disponible pour sa conjugaison; c'est alors qu'aurait lieu la conjugaison glycuronique. Cependant cette explication n'est pas admise par tous les auteurs. Il y a d'ailleurs toujours dans l'urine beaucoup plus d'acide sulfurique qu'il ne serait nécessaire pour fixer l'indoxyle et les phénols et ce n'est donc pas le manque d'acide sulfurique qui exige l'apparition de l'acide glycuronique (A.-E. AUSTIN).

Il a donc paru logique aux auteurs français de supprimer, avec MAILLARD, l'ancienne appellation d'indican urinaire et de réunir tous les corps indoxyliques de l'urine sous le nom d'indoxyle urinaire, d'autant plus qu'un procédé colorimétrique permet de les doser en bloc (GRIGAUT).

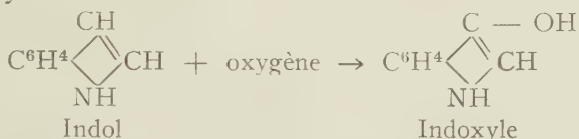
Au point de vue chimique l'indoxyle se présente sous forme de cristaux jaune-clair; son point de fusion est 85°. Il est soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et surtout dans l'acétone. La solution aqueuse d'indoxyle, peu stable, présente une fluorescence verte caractéristique.

L'indoxyle prend naissance dans l'organisme par l'oxydation de l'indol.

L'indol est une molécule cyclique à double noyau résultant de la fusion d'un noyau benzénique avec un noyau pyrrolique. Par conséquent l'indol est un benzopyrrol ou un phénopyrrol.



L'indol dérive lui-même du tryptophane, acide aminé entrant dans la constitution de presque toutes les albumines, sauf la gélatine et la plupart des protamines (scombrine, salmine, clupéine, sturine, cyprinine α , cyprinine β , etc.), qui n'en contiennent pas. C'est par oxydation que l'indol donne naissance à l'indoxyle :



Les diverses techniques employées pour la mise en évidence de l'indoxyle sont basées essentiellement sur deux temps importants :

Premier temps : libération de l'indoxyle de son conjugué :



Deuxième temps : on cherche à obtenir avec l'indoxyle ainsi libéré une substance colorante caractéristique et soluble dans le chloroforme.

On utilise dans ce but une réaction d'oxydation. Cependant cette oxydation doit être ménagée, car trop brutale, elle provoque la formation d'isatine, corps pratiquement incolore.

La propriété d'oxydation de l'indoxyle pour sa détection est employée depuis longtemps.

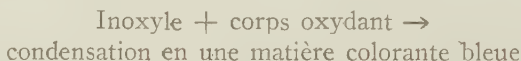
Les anciens auteurs (HELLER, 1845; HILL-HASSAL, 1853; SCHUNDE, 1857; WEBER, 1868), utilisaient tout simplement l'oxygène de l'air. JAFFÉ (1870) emploie comme oxydant l'hypochlorite de sodium ou de potas-

sium. On a ensuite proposé une quantité de corps oxydants : le permanganate, le persulfate, le perchlorate de sodium ou de potassium, etc...

Ce sont les allemands BAUMANN et TIEMANN (1879) qui préconisent le perchlorure de fer $[\text{Fe}^2\text{Cl}^6]$. KRAUSS (1893) et WANY (1898), emploient également cet oxydant.

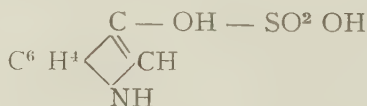
Arrivent ensuite les travaux de MAILLARD (1902-1903) qui préconise l'eau oxygénée. Mais sa technique est longue et délicate. OBERMEYER utilise le perchlorure de fer en solution chlorhydrique. VILLE emploie l'acide aurique en solution chlorhydrique.

Le point de départ de toutes ces techniques, réside dans la réaction de JAFFÉ (vers 1870) :

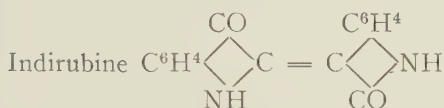
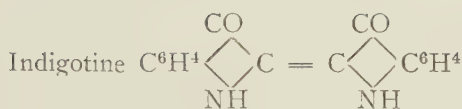


Mais cette réaction est peu sensible; de plus elle conduit, selon les conditions de l'oxydation, à des colorations différentes. Ce fait avait frappé divers auteurs et a été étudié en particulier par BAEYER et par MAILLARD.

Soit le dérivé sulfoné de l'indoxyle.



D'après BAEYER et ses élèves une oxydation ménagée le transformerait en deux isomères de position : l'indigotine bleue et l'indirubine rouge.

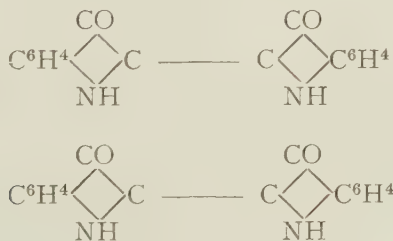


Pour MAILLARD, le corps bleu qui passe en solution dans le chloroforme est l'hémi-indigotine. Ce corps est capable, par polymérisation, de se transformer, suivant la réaction du milieu, soit en indigotine, si le pH est au delà de 7, soit en son isomère de position, l'indirubine, si le pH est en deçà de 7.

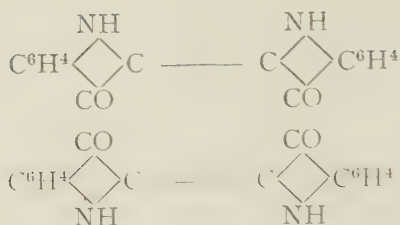
Voici, d'après MAILLARD, l'explication de ce phénomène en formules développées :

Deux molécules d'indoxyle s'unissent en s'oxydant pour donner une molécule d'hémi-indigotine.

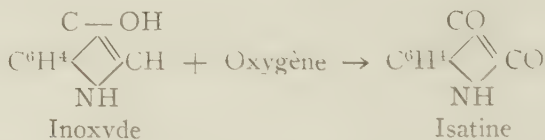
Soit un pH alcalin; on a une polymérisation immédiate en indigotine bleue, dont la formule est la suivante :



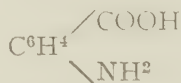
Soit un pH acide; l'hémi-indigotine se polymérise lentement en indirubine rouge dont la formule est la suivante :



Si l'oxydation est poussée trop loin le terme indigotine (suivant BAEYER) ou héli-indigotine (suivant MAILLARD), est dépassé et il se forme de l'isatine incolore.



Au delà de ce stade, l'oxydation entraîne la rupture du noyau indolique avec production de l'acide anthranilique :



Les techniques mises en œuvre pour rechercher et doser l'indoxyle sont très nombreuses. Presque chaque auteur emploie dans ses recherches une technique personnelle.

En France DERRIEN et GIRAUD, qui se sont occupés de la question de l'indoxyle, utilisaient la technique de VILLE dont voici quelques détails : on défèque l'urine par son dixième en volume d'une solution de sous-acétate de Pb (dont le titre n'est pas précisé par les auteurs) après acidification préalable par

quelques gouttes d'une solution d'acide acétique au 1/10°. On filtre et on ajoute au filtrat son volume d'acide chlorhydrique concentré, puis deux gouttes d'une solution au 1/100° d'acide aurique dans de l'eau acidulée à 10 ou 15 % d'acide chlorhydrique pur. On agite avec 1 cm³ de chloroforme; celui-ci se colore en bleu plus ou moins intense si la réaction est positive.

En ce qui concerne le réactif aurique, VILLE conseille de le préparer de la façon suivante : dissoudre 1 gr. de chlorure d'or dans 50 cc. d'eau distillée; ajouter 15 cc. de KOH normale; à cette solution alcaline d'aurate de K ajouter 10 à 15 cc. d'acide chlorhydrique pur et porter la liqueur à 82 cc. par addition d'eau distillée.

La technique de MAILLARD est encore plus compliquée et plus délicate.

En Allemagne OBERMAYER et POPPER préconisent la méthode suivante : on précipite 10 cc. d'urine par 50 cc. d'alcool à 95°. On chasse l'alcool au bain-marie. On reprend le résidu par 10 cc. d'eau distillée. Pour éloigner certaines substances qui pourraient gêner la marche de la réaction (albumine non entièrement précipitée, pigments biliaires qui sont solubles dans l'alcool, etc.), on ajoute deux à trois gouttes de sous-acétate de Pb à 10 %; si elles ne produisent pas de précipité, on verse une goutte d'une solution de phosphotungstate de soude à 10 %. On filtre et on ramène le filtrat, qui est clair comme de l'eau, à un volume de 10 cc. environ en le chauffant au bain-marie; on le traite alors par un volume égal de réactif d'OBERMAYER et on extrait à chaud par le chloroforme.

Telle est la technique princeps qui est un peu longue parce qu'elle fait intervenir une défécation alcoolique; or, l'alcool est un défécant incomplet ne précipitant pas entièrement les albumines et faisant entrer en solution dans l'alcool toute une série de corps plus ou moins connus. D'où la nécessité de compléter la défécation par le sous-acétate de Pb ou l'acide phosphotungstique, ce qui allonge le temps de la réaction. TCHERTKOFF dans sa technique préconise la défécation à l'acide trichloracétique.

A toutes ces techniques il faut opposer celles qui dérivent de la réaction de JOLLES (1913).

Cette réaction est basée sur l'oxydation simultanée d'indoxyle et de thymol avec formation d'une matière colorante, rouge d'abord, qui passe au violet sous l'influence d'acides concentrés. Cette matière colorante violette, soluble dans le chloroforme, résulte de la combinaison d'une molécule d'indoxyle avec une molécule de thymol (4 cymène 2 indolindolignone).

Le fait capital est que la réaction de JOLLES est quatre fois plus sensible que la réaction d'OBERMAYER; elle n'utilise qu'une seule molécule d'indoxyle.

En 1928 JOLLES donne la technique suivante pour la recherche de l'indoxyle dans les urines : on défèque 10 cc. d'urine au sous-acétate de Pb; on ajoute au filtrat 1 cc. d'une solution alcoolique de thymol à 5 % et on agite. On verse ensuite du réactif d'Obermayer (5 gr. de perchlorure de fer dans un litre d'acide chlorhydrique fumant) on agite et on attend 15 minutes. On extrait en agitant doucement à plusieurs reprises avec 4 cc. de chloroforme.

Si l'on veut pratiquer un dosage colorimétrique rigoureux il faut épuiser plusieurs fois avec du chloroforme.

En pratique on peut se contenter d'une approximation un peu plus grossière, mais qui peut suffire à condition d'opérer toujours dans les mêmes conditions. JOLLES a fait même construire, pour rendre la réaction pratique, des tubes à essai gradués; on met l'urine déféquée au sous-acétate de Pb jusqu'au premier trait qui correspond à 5 cc., puis on verse 1 cc. de la solution de thymol; on agite; on verse ensuite le réactif d'Obermayer jusqu'au trait qui répond à 15 cc.; on attend 15 minutes environ; on verse du chloroforme jusqu'au trait supérieur, ce qui correspond à 5 cc. de chloroforme. On agite doucement et on fait la lecture.

La réaction de JOLLES a servi de point de départ à une foule de techniques. C'est ainsi qu'elle est à la base des techniques de HAAS (1916), de ROSENBERG (1916, 1924), de KLOPSTOCK et KOWARSKI (1927), d'EPPINGER et KISCH (1923), pour ne citer que les principales. Enfin cette réaction est le point de départ de la technique de GRIGAUT, dont nous nous sommes servi dans nos recherches personnelles.

On est défavorablement impressionné, en passant en revue les diverses techniques dérivées de la réaction de JOLLES, par les divergences qui existent dans la défécation; les uns emploient l'alcool, les autres ont recours à l'acide trichloracétique ou au sous-acétate de Pb. Il semble cependant que la défécation influe nettement sur la réaction de JOLLES (N. KRAUTHAM-

MER). Les différences portent ensuite sur l'ordre dans lequel on verse les réactifs; TCHERTKOFF verse d'abord le réactif d'OBERMAYER et ensuite la solution de thymol, tandis que tous les autres auteurs, y compris JOLLES, indiquent que l'on doit d'abord verser le thymol, puis agiter et verser le réactif d'OBERMAYER. En effet l'intensité de la réaction est fortement diminuée lorsqu'on verse d'abord le réactif d'OBERMAYER, puis la solution alcoolique de thymol.

D'autres contradictions interviennent en ce qui concerne la quantité de perchlorure de fer contenu dans le réactif d'OBERMAYER. JOLLES, EPPINGER et KISCH indiquent 5 gr. $\frac{0}{100}$; KLOPSTOCK et KOWARSKI préconisent 1 gr. $\frac{3}{100}$; HAAS admet 5 gr. $\frac{0}{100}$; TCHERTKOFF écrit que le réactif d'OBERMAYER contient de 2 à 5 gr. de perchlorure de fer au litre d'acide chlorhydrique fumant.

Il semble, d'après les recherches de Guy LAROCHE et J. DESBORDES, que la théorie de MAILLARD sur l'hémi-indigotine puisse être étendue à la réaction de JOLLES. Mais ici ce n'est pas deux ou quatre molécules d'indoxyle qui entreront en jeu, mais, ainsi que l'a montré GRIGAUT, de l'indoxyle et du thymol, qui en se combinant molécule par molécule, donneront un corps nouveau. Celui-ci par oxydation se transformera en un dérivé coloré, soluble dans le chloroforme. Ces auteurs pratiquent l'expérience suivante qui consiste à traiter une solution d'indol, soit par des réactifs oxydants plus ou moins énergiques, soit par des réactifs réducteurs et qui montre qu'on obtient

à volonté les colorations violettes ou rouge-orangé selon le degré d'oxydation.

On dispose quatre tubes :

Le premier contient de l'indol abandonné à l'air libre.

Le second contient de l'indol traité au préalable par de l'eau oxygénée.

Le troisième contient de l'indol réduit en milieu alcalin.

Le quatrième contient de l'indol oxydé en milieu acide.

Dans ces quatre tubes on fait la réaction de JOLLES. Un cinquième tube, contenant une solution d'indol pur sert de témoin.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Premier tube	: Indol abandonné à l'air libre, faiblement oxydé.	Coloration violette
Deuxième tube	: Indol fortement oxydé.	— orangée
Troisième tube	: Indol réduit (milieu alcalin).	— violette
Quatrième tube	: Indol fortement oxydé (milieu acide).	— orangée
Cinquième tube	: Indol pur (tube témoin).	Aucune coloration dans la première demi-heure.

On peut donc arriver, pour la réaction de JOLLES, aux mêmes conclusions que MAILLARD a faites pour la réaction d'OBERMAYER.

En milieu acide on obtient un corps rouge, en milieu neutre ou alcalin un corps violet. Il semble que la réaction de l'indoxyle, d'après la technique de JOLLES, soit violette et si l'on prolonge l'oxydation du

complexe indoxyle-thymol, on obtient une coloration orangée, probablement de l'isatine.

En résumé, quel que soit le résultat de la réaction de JOLLES, violette ou orangée, on peut conclure : indol oxydé. Si le chloroforme reste incolore, il n'y a pas de dérivés indoliques oxydés.

Guy LAROCHE et J. DESBORDES attirent l'attention sur le fait que la solution de thymol doit être fraîchement préparée. En effet une solution déjà vieille traitée par le réactif d'OVERMAYER et par le chloroforme donne naissance à une coloration bleu violacé. Cette réaction se produit également si l'on opère avec un alcool contenant des impuretés, même à l'état de traces.

Il est facile de vérifier que le thymol employé ne donne pas cette réaction. On mélange :

1 cc. de solution de thymol
10 cc. de réactif d'Obermayer
5 cc. de chloroforme

On agite; on ne doit pas voir de coloration.

Nous avons eu l'occasion de vérifier la réaction sur une solution de thymol vieille de 6 mois environ dans les mêmes conditions que celles préconisées par les auteurs plus haut cités. Nous n'avons obtenu de coloration, faiblement violette d'ailleurs (correspondant à 5 mgr. $\frac{0}{100}$ d'indoxyle), qu'au bout de 24 heures, intervalle bien au-delà de tous ceux préconisés par les auteurs pour la lecture de la réaction.

Au bout de combien de temps doit-on lire la réaction ? TCHERTKOFF indique 15 minutes; HAAS parle de 2 heures; ROSENBERG fait la lecture au bout de

4 heures; EPPINGER et KISCH attendent 1 à 2 heures avant de verser le chloroforme et lisent immédiatement après; KLOPSTOCK et KOWARSKI attendent 20 minutes avant de verser le chloroforme et font la lecture au bout de 30 minutes. Guy LAROCHE et J. DESBORDES préconisent la lecture au bout d'une demi-heure.

Il est un fait certain que le chloroforme n'atteint sa coloration qu'au bout d'un certain temps; puis, à partir d'un certain moment, il fonce graduellement ou bien reste invariable.

Nous avouons que l'intervalle de lecture de la réaction nous a toujours laissé un peu perplexe. Si nous nous sommes conformé strictement aux conditions de la technique de GRIGAUT et avons fait nos lectures au bout de 10 minutes, ainsi que cet auteur le préconise, c'était plus pour avoir un point de départ toujours comparable à lui-même et par confiance dans la grande expérience de GRIGAUT, que par conviction personnelle et par compréhension du mécanisme intime de la chose. En effet, cet intervalle de 10 minutes, pas plus d'ailleurs que ceux préconisés par les autres auteurs, ne nous apparaît nullement comme une conclusion logique et indiscutable de la structure intrinsèque de la réaction, ni comme conséquence des propriétés chimiques du corps nouveau qui en résulte.

Voici d'ailleurs quelques expériences démonstratives que nous avons pratiquées sur des tubes indoxymétriques dont les urines appartenaient à des malades qui présentaient le même taux d'indoxyle au bout de 10 minutes d'intervalle.

Observation R.

Au bout de 10'		10	mgr. $\frac{0}{100}$
—	6 h.	15	—
—	12 h.	17,5	—
—	24 h.	20	—
—	48 h.	25	—
—	72 h.	30	—

Observation H.

Au bout de 10'		10	mgr. $\frac{0}{100}$
—	24 h.	12,5	—
—	48 h.	17,5	—
—	72 h.	25	—

Observation C.

Au bout de 10'		12,5	mgr. $\frac{0}{100}$
—	6 h.	20	—
—	48 h.	35	—
—	72 h.	45	—

Observation L.

Au bout de 10'		12,5	mgr. $\frac{0}{100}$
—	48 h.	12,5	—
—	72 h.	12,5	—

Dans les deux premiers tubes (obs. R. et obs. H.) le chloroforme fonce progressivement au fur et à mesure que croît l'intervalle qui sépare le moment de la lecture de la fin de la réaction.

Dans les deux tubes suivants (obs. C et obs. L.) les choses ne se passent plus de la même façon; tandis que dans le tube du malade C. le chloroforme fonce progressivement, celui du malade L. indique toujours

le même taux d'indoxyle. Que se passe-t-il dans ces conditions ? Devant ces deux dernières urines, qui après 10 minutes donnent le même taux d'indoxyle et qui se comportent ultérieurement d'une façon tellement différente, on peut se demander si les divers temps de la technique sont valables pour toutes les urines, s'il n'y a pas intervention de certains facteurs qui nous échappent, dans l'état actuel de nos connaissances, dont le rôle serait d'accélérer ou de ralentir la marche de la réaction.

Quoi qu'il en soit, certains tubes donnent tout ce qu'ils peuvent donner au bout de 10 minutes, tandis que d'autres exigeraient, dirait-on, un processus préalable d'oxydation beaucoup plus long pour abandonner au chloroforme tout leur indoxyle.

D'une façon générale, nous avons constaté au cours de nos recherches, qu'en laissant les tubes indoxymétriques au repos pendant 3, 6, 12 heures et plus après la lecture, on trouve au bout de ce laps de temps, d'une façon presque constante, des chiffres plus élevés que ceux constatés après la lecture de 10 minutes recommandée par GRIGAUT. Il semble donc que dans bien des cas la réaction poursuive son cours après le moment où la lecture a été faite.

Dans un autre ordre d'idées, il semble que l'intervalle qui s'écoule, depuis l'émission des urines jusqu'au moment de leur examen, ne soit pas indifférent au point de vue de la recherche de l'indoxyle et surtout de son appréciation quantitative.

KÖTSCHAU, dans une étude qui porte sur 125 urines différentes, cherche à éclaircir cette question. Il

emploie la technique de BOUMA, modifiée par VAN ANTHENRIETH et FUNK. Il cherche l'indoxyle dans ces urines immédiatement après leur émission; il les laisse reposer 6 heures et refait ensuite la réaction. Il trouve que sur les 125 urines en question, 19 (15 %) indiquent une diminution de la quantité d'indoxyle, diminution qui dans certains cas va presque jusqu'à la disparition de ce corps. Dix autres urines (8 %) donnent une augmentation de l'indoxyle après le repos de 6 heures. Mais ce qui est plus surprenant, c'est qu'en augmentant le temps de repos, les variations de l'indoxyle ne se font pas dans le même sens pour les mêmes échantillons d'urine, à tel point que dans certaines urines une augmentation d'indoxyle est notée peu de temps après une diminution de ce corps.

KÖTSCHAU se demande s'il ne faut pas prendre en considération le fait qu'à partir de la substance-mère de l'indoxyle, c'est-à-dire à partir du tryptophane, naît, sous l'influence de la flore intestinale, toute une série de corps qui, sans avoir exactement le sort de l'indoxyle, cheminent à côté de lui en subissant des mutations chimiques continues.

Nous savons en effet que ce n'est qu'une faible partie du tryptophane ingéré qui est éliminée sous forme d'indoxyle par les urines. Une autre partie s'en va dans les fèces sous forme d'indol. Il existe en plus un certain nombre de combinaisons indoliques, sur le sort desquelles, dans l'organisme, nous connaissons peu de choses. C'est le cas par exemple de l'acide indolpropionique, de l'acide indolacétique, termes intermédiaires entre le tryptophane et l'indol et qui

ont été caractérisés dans les urines par DAKIN. Les conjugués de l'indoxyle eux-mêmes qui apparaissent dans les urines, sont sujets à un certain nombre de transformations par des processus d'oxydation et de réduction. C'est ainsi que l'indoxyle peut par oxydation arriver au stade d'isatine incolore; c'est ainsi qu'à côté de l'indoxyle se forment l'indigo rouge, l'oxy-indol, le dioxy-indol, l'uroroséine. Tous ces corps, qui n'obéissent pas à la réaction de l'indoxyle, affaiblissent ou renforcent cette réaction suivant leurs affinités chimiques et suivant le temps dont ils disposent.

Ce que nous mettons en évidence par la réaction de l'indoxyle ce n'est pas la valeur totale de la transformation du tryptophane en indol, mais seulement le stade indol (après son passage dans le foie). Or, le travail bactérien est imparfait et à côté de l'indoxyle passent dans les urines toute une série d'autres dérivés indoliques plus complexes, que la réaction de l'indoxyle est impuissante à mettre en évidence en bloc. N'oublions pas, d'autre part, que l'indoxyle lui-même est capable de subir des transformations ultérieures.

Il est possible que l'explication des réactions tardives ou des réactions progressivement positives réside précisément dans ce fait qu'à côté de l'indoxyle il existe toute une pléiade de corps indoliques qui, par oxydation prolongée ou par l'intervention d'autres facteurs, qui nous échappent pour le moment, finissent à la longue par obéir à la réaction de l'indoxyle et viennent ainsi renforcer les résultats des lectures antérieurement faites.

Pour les tubes indoxymétriques qui donnent d'emblée des valeurs qui ne varient pas par la suite, nous pouvons faire intervenir une désintégration parfaite et totale de tous les dérivés indoliques du tryptophane. Ceci suppose une flore intestinale particulièrement équilibrée. On sait en effet depuis longtemps qu'il existe certaines espèces bactériennes qui prennent part aux transformations du tryptophane. C'est ainsi que MEYER et JACOBSON décrivent les transformations suivantes du tryptophane :

1. Sous l'influence de l'oïdium lactis apparaît l'acide indolactique.
2. Sous l'influence de la levure (en présence de sucre) avec carboxylation simultanée prend naissance l'indoléthylalcool.
3. Sous l'influence du bacillus aminophilus intestinalis par division des carboxyls se forme l'indoléthylamine.
4. Sous l'influence du mélange habituel des bactéries de la putréfaction (*B. putrificus*, *B. histolyticus*, *B. fécalis alcaligenes*, *proteus Zenkeri*) prennent naissance l'indol, le scatol et l'acide indolacétique.
5. Sous l'influence du colibacille par désamination simple prend naissance l'acide indolpropionique (1).

On comprend très aisément que la prédominance de tel ou tel groupe bactérien puisse entraîner une

(1) HERTER a constaté que l'introduction d'une grande quantité de colibacilles dans l'intestin augmente considérablement l'indoxyle et les sulfo-éthers; l'introduction du *proteus vulgaris* en grande quantité augmente les éthers sans augmenter sensiblement l'indoxyle; l'introduction du bacille *acidi lactici* diminue l'indoxyle et les sulfo-éthers.

déviations dans le processus de désintégration du tryptophane et que des produits intermédiaires prennent naissance, en quantité anormale, au *détriment de l'indoxyle*.

Ces corps intermédiaires qui n'obéissent pas d'emblée à la réaction de l'indoxyle peuvent subir par la suite certaines modifications et renforcer ainsi la marche de la réaction. D'autre part, si la flore indologénératrice est normalement équilibrée, il n'y aura pour ainsi dire pas de corps intermédiaires de la série indolique qui passeront dans les urines et les réactions tendront d'emblée vers le maximum de leur intensité.

C'est à la réaction de JOLLES que GRIGAUT a eu recours pour établir son procédé colorimétrique dont nous nous sommes servi pour la détection et le dosage de l'indoxyle au cours de nos recherches.

Les réactifs sont les suivants :

1. Acide chlorhydrique perchloruré (acide chlorhydrique de $D = 1,17$ additionné de 3 grammes de perchlorure de fer, Fe^2Cl^6 , par litre).
2. Solution de thymol à 5 % dans l'alcool à 95°.
3. Chloroforme de commerce.
4. Sous-acétate de Pb. liquide.

Nous avons pratiqué nos réactions dans des tubes indoxymétriques; ce sont des tubes à essai de 14 mm. de diamètre intérieur marqués d'un trait aux divisions qui correspondent à 5, 6, 16, 20 et 22 cc. à partir du fond.

Pour l'évaluation colorimétrique, nous nous sommes servi de l'indoxymètre de HEITZ-BOYER-GRIGAUT

(COGIT, constructeur). L'appareil comprend une gamme de teintes étalonnées montées sur un disque pouvant se mouvoir autour d'un axe. Le disque qui nous intéresse, destiné au dosage de l'indoxyle dans les urines, donne les teintes correspondant à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 milligrammes d'indoxyle par litre d'urine dans les conditions de technique que nous exposons plus loin.

Il existe un autre disque destiné au dosage de l'indoxyle dans le sang, dont les teintes correspondent à 1, 2, 5, 10, 15 et 20 milligrammes d'indoxyle par litre de sérum.

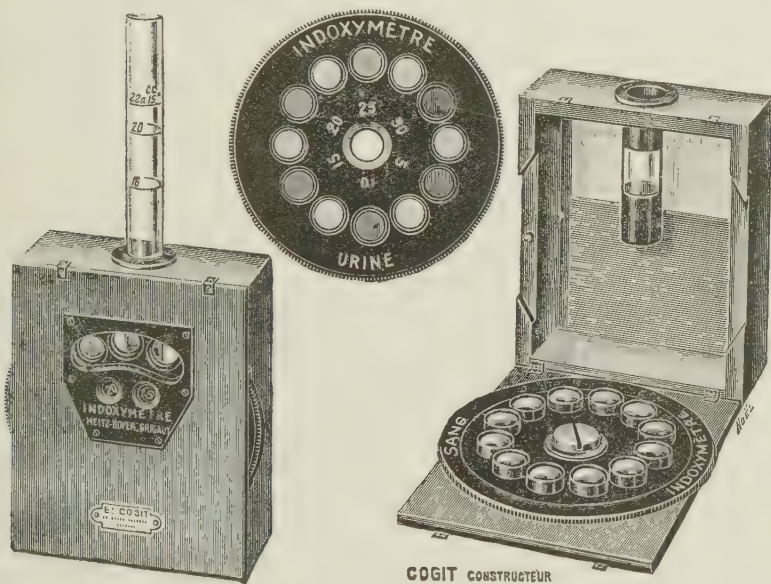
Le tube à réaction est fixé dans une logette et soumis à la comparaison colorimétrique par rotation du tambour. Le tube à réaction se trouve constamment placé entre deux teintes successives de la gamme colorimétrique, ce qui permet une appréciation facile des couleurs.

Voici la technique de GRIGAUT pour le dosage de l'indoxyle dans les urines.

L'urine doit être exempte de toute trace d'hémoglobine, car l'hématine s'oppose à la réaction de JOLLES; ceci explique les résultats erronés ou même les réactions nulles dans les cas d'urines hémoglobinuriques. On défèque l'urine par addition de 1/10^e de son volume de sous-acétate de plomb. On se débarrasse ainsi d'une série de matières organiques normales ou anormales, comme les albumines qui gêneraient l'oxydation, ou qui par leur précipitation, comme l'acide urique, viendraient faire dévier l'extraction par le chloroforme. On peut utiliser pour cette opération un

tube indoxymétrique que l'on remplit d'urine jusqu'à la division 20 et on ajoute du sous-acétate de plomb jusqu'à la division 22; on agite et on filtre.

On place dans un autre tube indoxymétrique de l'urine ainsi déféquée jusqu'à la division 5, on ajoute



de la solution alcoolique de thymol jusqu'à la division 6; on bouche et on agite le mélange. On ajoute ensuite 10 cc. d'acide chlorhydrique perchloruré (jusqu'à la division 16); on bouche, on agite et on laisse reposer pendant une demi-heure. On verse enfin du chloroforme jusqu'à la division 22; on bouche et on renverse plusieurs fois le tube pour assurer l'épuisement par le chloroforme. On laisse reposer pendant 10 mi-

nutes pour le dépôt de la couche chloroformique violette. Placer dans l'indoxymètre le disque correspondant à l'urine. Introduire le tube indoxymétrique dans sa logette puis en se plaçant face au jour ou à une source lumineuse artificielle, faire tourner le disque jusqu'à ce que la teinte du tube indoxymétrique apparaisse comprise comme intensité entre deux échelons successifs de la gamme colorimétrique. La disposition de l'appareil est telle que le tube indoxymétrique se trouve situé toujours entre deux teintes successives de la gamme colorée, ce qui présente un avantage réel dans l'appréciation comparative des teintes. D'après l'écart existant entre la teinte du tube indoxymétrique et les deux teintes étalons voisines on déduira facilement, avec une approximation suffisante, le chiffre de l'indoxylurie cherchée.

Dans le cas où la teinte du tube indoxymétrique dépasse en intensité les limites de la gamme colorée, ce qui correspond à un taux d'indoxyle supérieur à 30 mgr. ‰ , on recommence le dosage sur l'urine préalablement diluée au 1/2 ou au 1/3 avec de l'eau et on multiplie le résultat obtenu après détermination colorimétrique par 2 ou 3 selon les cas.

Pour faciliter ces dilutions nous estimons qu'il serait commode de diviser la portion du tube indoxymétrique comprise entre le fond et le premier trait (5 cc.) en cc. et en 1/2 cc. par des traits analogues.

La teneur moyenne normale des urines en indoxyle est de 10 milligrammes par litre; les variations normales se trouvent entre 7,5 et 12,5 milligrammes par litre. Des chiffres temporaires de 20 à 25 mgr. au

litre peuvent être constatés chez les sujets normaux en apparence, souvent après des repas riches en viande.

Les médicaments qui contiennent les ions iode et salicyl, de même que les dérivés de l'acridine (trypaflavine, gonacrine) peuvent donner, en dehors de l'indoxyle, des réactions de JOLLES-GRIGAUT positives et provoquer ainsi des interprétations erronées.

L'élimination de l'indoxyle n'est pas régulière au cours de la journée :

à 8 heures.....	8 mgr. d'indoxyle
à 11 heures.....	10 — —
à 15 heures.....	8 — —

Ces variations sont en rapport avec la production et l'absorption de l'indol intestinal qui ne se fait pas d'une façon uniforme pendant les 24 heures de la journée. Ceci nous conduit à étudier l'indoxylurie sur la totalité des urines émises dans les 24 heures.

L'indoxylurie journalière est proportionnelle à la diurèse, obéissant ainsi à la loi générale sur l'excrétion des phénols mise en évidence par UNDERHILL et SIMPSON, ACHARD et CODOUNIS pour la phénolurie.

HEITZ-BOYER, Guy LAROCHE et POUMEAU-DELILLE ont étudié ce phénomène dans le cas particulier de l'indoxylurie. Ils ont observé la courbe d'élimination urinaire de l'indoxyle chez des sujets présentant des décharges polyuriques à la suite d'infections aiguës, de cures de digitale, d'ouabaïne, de neptal ou simplement après l'absorption de quantités importantes d'eau.

Dans tous ces cas on assiste à une augmentation souvent notable de la quantité d'indoxyle dans les urines de 24 heures (c'est-à-dire du débit) tandis que le taux de cette même substance reste sensiblement constant, lorsqu'on considère sa teneur par litre (c'est-à-dire sa concentration).

C'est la raison pour laquelle ces auteurs préconisent d'envisager le taux d'indoxyle par litre, calculé sur les urines de 24 heures (c'est-à-dire la concentration moyenne) de préférence au débit journalier de ce corps.

L'image réelle du fonctionnement intestinal, en ce qui concerne sa capacité de résorption, normale ou anormale, réside dans la concentration urinaire de l'indoxyle, tandis que le débit de cette même substance est variable.

Il y a des cas cependant où le débit de l'indoxyle urinaire peut fournir des renseignements plus précis que sa concentration; ce sont les cas de polyurie provoquée par injections parentérales d'eau. Cette eau n'a aucune action sur la résorption intestinale; par conséquent, tandis que la concentration moyenne s'abaisse, le débit, lui, reste constant.

CHAPITRE II

ORIGINE ET MÉTABOLISME DE L'INDOXYLE

Les déchets de la digestion des protides subissent, sous l'influence des bactéries intestinales, des phénomènes de putréfaction aboutissant à la production d'un certain nombre de produits de simplification. Ce sont les produits de simplification des acides aminés de la série aromatique qui nous intéressent au premier chef. Ceux-ci se répartissent, d'après leur origine, en trois groupes :

Premier groupe : Produits phénoliques dérivés de la tyrosine par l'intermédiaire des acides oxyaromatiques ou acides-phénols. Les phénols qui résultent de la putréfaction intestinale sont l'unique source des phénols urinaires, car ils font défaut dans l'urine des cobayes élevés aseptiquement.

Deuxième groupe : Produits phényliques dérivés de la phénylalanine; à ce groupe appartient l'acide benzoïque de putréfaction.

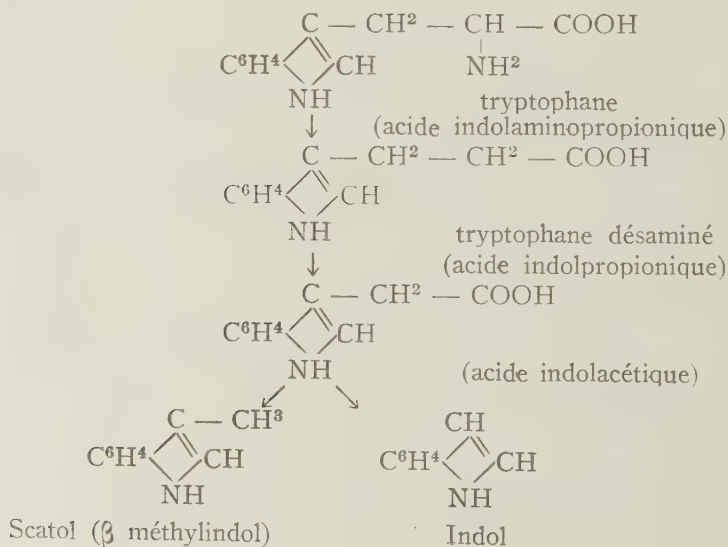
Troisième groupe : Produits indoliques dérivés du tryptophane.

Ces déchets prennent naissance à partir des acides aminés aromatiques, par un double processus de

décarboxylation et de dédoublement par désamination.

C'est ainsi que la phénylalanine, la tyrosine, le tryptophane donnent naissance respectivement par décarboxylation (c'est-à-dire par départ de CO^2) à la phényléthylamine, la tyramine, l'indoléthylamine. Cependant le dédoublement par désamination l'emporte; il se forme de l'ammoniaque tandis que le reste de la molécule s'achemine vers la libération du noyau sous une forme simplifiée. C'est ainsi que la phénylalanine et la tyrosine donnent naissance aux corps phénoliques (phénol, paracrésol), tandis que le tryptophane engendre l'indol.

Voici d'ailleurs *in extenso* les phases successives de dégradation du tryptophane, pour aboutir au stade indol :



Les relations de l'indol avec le tryptophane sont restées assez longtemps non démontrées. Il existe actuellement des preuves irréfutables, biologiques et expérimentales, que l'indol dérive du tryptophane par un processus bactérien.

L'indol dérive du tryptophane, puisque les protides qui ne possèdent pas ce noyau, comme la gélatine, ne donnent pas d'indol par putréfaction, mais en fournissent quand on leur ajoute du tryptophane (HOPKINS et COLE).

C'est par un processus bactérien que l'indol dérive du tryptophane.

En voici les preuves :

Chez les nouveau-nés, chez les animaux élevés aseptiquement, conditions dans lesquelles l'intestin est stérile, on ne trouve pas d'indoxyle dans les urines.

Chez l'adulte, on peut faire baisser le taux de l'indoxylurie en diminuant l'intensité des putréfactions intestinales par le régime lacté ou par des purgations répétées.

Expérimentalement, en injectant du tryptophane par voie sous-cutanée on ne fait pas augmenter l'indoxylurie, parce que le tryptophane ne passant pas par l'intestin, ne subit pas la dégradation indologène; d'autre part on influence fort peu l'indoxylurie en faisant absorber *per os* du tryptophane, car sa résorption se fait avant qu'il arrive dans le segment digestif où se trouve la flore qui l'attaque avec prédilection.

Mais si l'on injecte du tryptophane directement dans le cæcum d'un lapin, on trouve dans ses urines une grosse augmentation d'indoxyle.

Le tryptophane n'est pas la source unique de l'indol intestinal. Celui-ci peut également prendre naissance dans l'intestin à partir de certains groupements pyrroliques, à la suite d'hémorragies intestinales ou d'absorption d'aliments riches en hémoglobine, comme le boudin par exemple (la molécule d'hémoglobine possède quatre noyaux pyrroliques).

Quoi qu'il en soit, c'est un fait démontré actuellement que la plus grande partie de l'indol que l'organisme fabrique à l'état physiologique, présente une origine intestinale.

C'est la conception classique, admise par tout le monde, de l'indologenèse intestinale.

Il est possible que, dans certaines conditions pathologiques, une production d'indol extra-intestinale ait lieu dans l'organisme. C'est ainsi que certains auteurs expliquent l'augmentation de l'indoxyle urinaire dans les processus gangréneux (gangrène pulmonaire, bronchite fétide, bronchectasie, etc.), et dans les suppurations chroniques. Cette indologenèse extra-intestinale putréfactive serait d'ailleurs d'un ordre de grandeur peu important.

BLUMENTHAL, puis LABBÉ et VITRY, ont soutenu l'existence d'une indologenèse extra-intestinale et non putréfactive.

BLUMENTHAL opère sur le lapin qui, avec une nourriture ordinaire, n'a pas d'indoxyle dans ses urines. Celui-ci apparaît dans les urines à la suite du jeûne absolu ou encore à la suite d'une ingestion de phloridzine. L'auteur conclut à une production d'indol extra-intestinale par fonte azotée (autophagie).

ROSENFELD et LEWIN arrivent aux mêmes conclusions.

Ces expériences ont été contrôlées par de nombreux auteurs (ELLINGER, SCHOLZ, etc.), qui n'ont jamais trouvé d'indoxylurie chez leurs lapins à jeûn et même après injection de phloridzine. Dans les cas où ils constatent de l'indoxylurie, ils trouvent de l'indol dans l'intestin de l'animal; par conséquent cette indoxylurie a un point de départ intestinal.

BLUMENTHAL n'a d'ailleurs jamais trouvé de l'indol dans les tissus (muscles) de ses animaux d'expérience.

D'autre part, si l'urine des animaux à jeûn contient de l'indoxyle, on peut encore faire intervenir ici les processus de putréfaction intestinale, qui se poursuivent chez eux à la faveur des hémorragies coliques et aux dépens des sécrétions digestives; l'intestin de ces animaux ne cesse pas de contenir de l'indol (Cl. GAUTIER et HERVIEUX)

LABBÉ et VITRY établissent, dans une série de recherches, que les sulfo-éthers urinaires sont proportionnels à la quantité d'albumines dégradées dans l'organisme. Cette proportion reste constante quel que soit le mode d'assimilation des albumines. En particulier, dans le jeûne, les sulfo-éthers urinaires persistent jusqu'à la mort et leurs variations correspondent aux quantités d'Az urinaire éliminé, c'est-à-dire qu'ils s'élèvent quand l'assimilation se fait exclusivement aux dépens des albumines de l'organisme et quand l'Az urinaire s'élève.

Ils constatent le même phénomène pour l'indoxyle urinaire; celui-ci se retrouve dans les urines jusqu'au dernier jour du jeûne et en le dosant ces auteurs prétendent que la courbe d'élimination de ce corps suit exactement la courbe d'élimination de l'azote total et des sulfo-éthers totaux. Dans ces conditions, concluent-ils, l'indoxyle urinaire ne témoigne pas de l'intensité des putréfactions intestinales, mais de la quantité de matières albuminoïdes dégradées.

Cependant Fr. MULLER qui a examiné les fèces et les urines de Cetti, jeûneur de profession, ne constate la présence de l'indoxyle que le premier jour de l'expérience, en quantité minime d'ailleurs. Puis l'indoxyle disparaît pour ne réapparaître que le lendemain de la reprise de l'alimentation.

TUCZECK arrive aux mêmes résultats en étudiant l'indoxylurie chez un aliéné qui refuse toute alimentation.

THIERS (de Lyon) accepte la théorie de l'indologénèse extra-intestinale. Cet auteur fournit à l'appui l'observation d'une intoxication par l'aniline avec méthémoglobinurie qui s'est accompagnée d'une indoxylurie massive et éphémère, qui n'a pu être expliquée que par la production exagérée d'indoxyle aux dépens de l'hémoglobine détruite, en dehors de toute intervention microbienne ou intestinale.

Il semble cependant que l'indologénèse extra-intestinale, quoique réelle, passe à l'état normal au second plan devant l'importance de la production d'indol au niveau de l'intestin.

Par conséquent, jusqu'à nouvel ordre, nous sommes autorisés à considérer la majeure partie de l'indol produit dans l'organisme comme étant d'origine intestinale.

Une partie de l'indol ainsi formé est éliminée par les fèces. Une autre partie, infime d'ailleurs, échappe au stade hépatique et passe directement dans les urines.

Il existe en effet une indolurie physiologique (LABAT).

La majeure partie de l'indol qui se forme dans l'intestin, traverse l'épithélium de cet organe, suit la voie porte et arrive au foie. Au niveau de cette glande, une certaine partie de cet indol est retenue; c'est ce que GILBERT et WEIL ont décrit sous le nom de fonction indolopexique du foie. Si l'on fait absorber à un sujet normal une certaine quantité d'indol, on ne modifie pas le taux de l'indoxylurie, tandis que dans les affections hépatiques, au contraire, cette épreuve serait suivie d'une augmentation de l'indoxylurie que ces auteurs expliquent par une défaillance de la cellule hépatique dans sa fonction indolopexique.

On sait d'ailleurs que ces auteurs, ainsi que DEHON, ont voulu faire de cette épreuve un test d'insuffisance hépatique au même titre que l'urobilinurie et l'acido-acidurie.

Une autre partie de l'indol arrivé au foie, la plus importante, est oxydée et transformée en indoxyle qui est conjugué avec l'acide sulfurique surtout et, en proportion beaucoup plus réduite, avec l'acide glycuronique.

JAFFÉ (1870) et ensuite FUDAKOWSKI, HERING, MASSON, CHRISTIANI (1878) constatent que l'indol injecté dans l'organisme se transforme en ce qu'ils appellent l'indigotine ou l'urocyanine.

Dès 1907-1908, GAUTIER et HERVIEUX montrent que la résection du gros intestin ou du tube digestif tout entier, n'empêche pas la grenouille de transformer en indoxyle l'indol qu'on lui injecte dans le sac lymphatique dorsal. Au contraire, si l'on enlève le foie, l'indoxyle n'apparaît qu'en quantité négligeable.

GAUTIER injecte de l'indol dans la veine porte d'un lapin; il voit apparaître rapidement de l'indoxyle dans les urines. Il en conclut à une oxydation rapide de l'indol au niveau du foie.

Les recherches de Guy LAROCHE et J. DESBORDES ont bien mis en évidence cette fonction indoloxydante du foie.

Ces auteurs opèrent sur des animaux à sang chaud; ils pratiquent deux séries d'expériences; les unes *in vivo*, les autres *in vitro*.

Dans une première expérience, qui a pour but de montrer que l'oxydation de l'indol se fait dans le foie et non dans d'autres organes, on prélève le foie, les reins, la rate, les poumons et le cerveau sur le cobaye. On broie ces organes, on leur ajoute une solution d'indol et on les place dans de gros tubes à l'étuve à 37°, pendant une heure. On cherche l'indoxyle avant et après l'opération.

Voici les résultats de cette expérience :

	AVANT	APRÈS
	—	—
Foie	Indoxyle o	Indoxyle +
Rein	o	o
Rate	o	o
Poumon	o	+
Cerveau	o	o

Pour éviter toute cause d'erreur on cherche parallèlement l'indol et l'indoxyle. Les résultats sont les suivants :

	AVANT		APRÈS	
	Indol	Indoxyle	Indol	Indoxyle
	—	—	—	—
Foie	o	trace	trace	+++
Rein	o	o	+	trace
Poumon	o	trace	+	trace
Cerveau	o	o	+	trace légère

Donc seul le foie a transformé l'indol en indoxyle. Si le poumon semble avoir effectué cette transformation, elle doit être attribuée au sang dont le poumon est plein et l'on sait que le sang a une action oxydante sur les corps de la série indolique.

L'expérience suivante a pour but de montrer que l'oxydation de l'indol se fait au niveau du foie. Elle est effectuée *in vitro* sur le foie de cobaye. On prélève l'organe et on le lave à la solution tiède de Ringer. On injecte ensuite de l'indol, on laisse à l'étuve à 37° pendant 10 minutes, on lave le foie au liquide de Ringer et on dose l'indol et l'indoxyle dans le liquide de lavage.

Les résultats sont les suivants :

	Indol	Indoxyle
1. Dans le liquide de lavage avant l'injection d'indol	o	o
2. Dans le liquide de lavage après l'injection d'indol	o	+++

Cette expérience nous montre la disparition totale de l'indol après passage dans le foie et sa transformation en indoxyle.

Dans les expériences qui suivent, les auteurs opèrent *in vivo* et *in vitro* sur un chien chloralosé.

On chloralise un chien et on met à nu son foie; on pratique ensuite les opérations suivantes, en vérifiant si l'animal respire toujours :

a) Une prise de sang dans la veine sus-hépatique; ce sang ne contient pas d'indol, mais des traces d'indoxyle;

b) Une prise de sang dans la veine porte : dans ce sang on constate une légère indoxylémie;

c) Injection de 10 cc. d'une solution d'indol dans la veine porte; 10 minutes après, une prise de sang dans la veine sus-hépatique où l'on constate une indoxylémie importante;

d) Une prise de sang dans la veine rénale avant et après l'injection d'indol; on trouve dans les deux cas une légère indoxylémie qui n'est pas modifiée par l'injection d'indol; le rein n'oxyde pas l'indol d'une façon importante.

On sacrifie ensuite le chien; on enlève son foie et son rein. On lave le foie au liquide de Ringer; on

injecte ensuite de l'indol. Après 5 minutes de contact on lave à nouveau le foie. Dans les deux liquides on pratique le dosage de l'indol et de l'indoxyle. On trouve dans l'eau de lavage du foie, avant l'injection d'indol, des traces d'indoxyle; dans l'eau de lavage, après l'injection d'indol, on constate 10 à 15 mgr. $\frac{0}{100}$ d'indoxyle.

Si l'on pratique les mêmes opérations sur le rein, on trouve dans l'eau de lavage du rein, avant l'injection d'indol, jusqu'à 15 mgr. $\frac{0}{100}$ d'indoxyle; après l'injection d'indol, pratiquée dans l'artère rénale, on ne trouve que des traces d'indoxyle.

Il est normal que le foie, provenant de la première partie de l'expérience contienne un peu d'indoxyle; cependant le taux de celui-ci augmente après l'injection d'indol.

Pour le rein, il ne semble pas que cet organe transforme l'indol qu'on lui injecte. Mais cet organe provient aussi de la première partie de l'expérience faite *in vivo*: l'indoxyle formé au niveau du foie est passé dans le sang, puis, de là dans le rein. Il est donc logique d'en trouver après lavage de l'organe *in vitro*.

Si l'on met en contact du sang de cobaye avec une solution d'indol, pendant deux heures et que l'on dose l'indoxyle dans le sang, avant et après l'expérience, on trouve :

	Indol	Indoxyle
1. Dans le sang du cobaye avant l'adjonction d'indol	0	0
2. Après l'adjonction d'indol	traces	+++

Par conséquent le sang de cobaye est capable d'oxyder, mais en partie seulement, une quantité d'indol mise à sa disposition. Ceci confirme l'hypothèse que les auteurs ont émise lorsque, dans une expérience précédente, ils ont constaté que le poulmon chargé de sang était capable d'oxyder un peu d'indol.

Dans une dernière expérience on opère sur un lapin, que l'on sacrifie après l'avoir chloroformé. On prélève le foie qu'on lave à la solution de Ringer. On injecte ensuite une solution d'indol. Une certaine quantité de ce liquide sort du foie. Au bout de 10 minutes on fait un premier lavage du foie; on refait cette opération au bout de 20 minutes. Dans chacun de ces échantillons on recherche l'indol et l'indoxyle.

Les résultats sont les suivants :

	Indol	Indoxyle
1. Dans le liquide de lavage du foie avant l'injection d'indol	o	o
2. Dans le liquide de lavage du foie 10 minutes après l'injection d'indol	o	+++
3. Dans le liquide de lavage du foie 20 minutes après l'injection d'indol	o	+++

Les conclusions que GUY LAROCHE et J. DESBORDES tirent de cette série d'expériences sont les suivantes :

« Le parenchyme hépatique est capable de fixer des quantités considérables d'indol qu'on lui injecte par la veine porte et ceci en un temps très court. Il transforme cet indol en indoxyle qu'on retrouve dans la veine sus-hépatique.

Il est probable que l'oxydation de l'indol n'est pas particulière au foie puisque le sang est capable de

l'effectuer, mais l'étude comparée de cet organe et des reins montre qu'il y a une énorme différence entre ces deux viscères. Si l'oxydation par le rein existe, elle est minime. Le parenchyme rénal ne retient pas l'indol.

Au contraire la fixation et l'oxydation de l'indol par le foie constituent un phénomène massif qui concorde bien avec ce que l'on sait du pouvoir d'arrêt du foie à l'égard de tous les poisons d'origine intestinale et de ses fonctions pexiques et antitoxiques mises en évidence, il y a longtemps déjà, par les auteurs classiques ».

L'indol oxydé et conjugué dans le foie avec l'acide sulfurique (et en faible quantité avec l'acide glycuronique) passe sous cette forme dans le sang.

Il existe en effet une indoxylémie physiologique mise en évidence pour la première fois par HEAVY (1904), mesurée par HAAS (1915); elle est faible : 0,26 à 0,82 mgr. par litre de sérum.

L'indoxyle est enfin éliminé par les reins qui possèdent vis-à-vis de ce corps un pouvoir de concentration considérable puisque l'indoxylurie physiologique oscille autour du taux de 10 mgr. par litre d'urine.

CHAPITRE III

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INDOXYLURIE

L'indoxyle, ainsi que nous l'avons vu précédemment, naît de l'indol intestinal par un processus d'oxydation qui a son siège dans le foie. Le problème de l'origine de l'indoxyle du sang et des urines est ainsi intimement lié à celui de l'origine et du sort de l'indol intestinal.

La formation de l'indol intestinal exige l'intervention d'une flore bactérienne. Celle-ci agit sur les déchets albuminoïdes, en particulier sur le tryptophane, un acide aminé de la série hétéro-cyclique (acide indolaminopropionique), en le décomposant jusqu'au stade indol. Il en résulte que la production de ce dernier corps est limitée aux régions du tractus digestif, où la flore bactérienne est très riche et appropriée au travail à fournir. L'indol n'existe pratiquement pas dans l'estomac (1) ni dans la plus grande partie du grêle où la flore est pauvre et la résorption intense; il apparaît à l'extrémité du grêle, atteint son maximum dans le segment cæco-ascendant du côlon où

(1) La pepsine ne paraît pas libérer du tryptophane. Celui-ci est surtout mis en liberté par la trypsine pancréatique (ERDMANN, GLAESSNER, WINTERNITZ).

la flore bactérienne atteint elle-même son apogée de développement, diminue ensuite au fur et à mesure qu'on s'approche de la portion terminale du côlon où la flore intestinale est réduite à 5 % de ce qu'elle est au niveau du cæcum.

Ces notions n'ont pas toujours été admises par tout le monde et il a fallu les recherches modernes pour fixer définitivement le mécanisme de l'inodologénèse intestinale et sa physiopathologie.

En effet les anciennes expériences de JAFFÉ, d'EL-LINGER et de PRUTZ, semblent avoir établi qu'une indoxylurie rapide et considérable apparaît quand un obstacle (occlusion intestinale ou sténose expérimentale) s'oppose à l'évacuation de la portion terminale de l'intestin grêle.

Par contre un obstacle siégeant plus haut, au niveau du duodénum ou de la partie supérieure de l'intestin grêle, régions où la digestion semble se poursuivre relativement à l'abri des influences microbiennes, ne provoque pas d'indoxylurie marquée.

D'autre part NOTHNAGEL ne trouve jamais d'augmentation de l'indoxylurie à la suite d'une occlusion du gros intestin. Pour cet auteur la constipation habituelle, si considérable qu'elle puisse être, ne s'accompagnerait pas d'hyperindoxylurie.

Les recherches de LEUBE, VON JACKSCH, SENATOR, aboutissent aux mêmes conclusions. Ces auteurs constatent la même différence, au point de vue indoxylurique, entre l'intestin grêle et le gros intestin, dans les processus inflammatoires intestinaux. Ils ne trouvent pas d'hyperindoxylurie dans la dysenterie ou toute

autre inflammation à localisation exclusive sur le gros intestin, tandis que les inflammations de l'intestin grêle s'accompagneraient d'une forte indoxylurie. Ces auteurs concluent qu'une stase au niveau de l'intestin grêle ou l'inflammation de celui-ci, dans sa partie terminale notamment, donnent toujours une forte indoxylurie, tandis que les mêmes phénomènes localisés au niveau du gros intestin, n'ont pas d'influence sur l'indoxylurie, à moins, ajoutent-ils, que la valvule iléo-cæcale ne devienne insuffisante.

Cependant les faits cliniques et les recherches expérimentales ultérieures ont permis de conclure dans un sens différent.

Expérimentalement sur un chien maintenu pendant quatre jours à une dose d'opium pour empêcher toute évacuation intestinale, on voit l'indoxyle augmenter progressivement; le même phénomène se produit en clinique chez les malades constipés.

On ne saurait d'ailleurs en aucune façon identifier les stases expérimentales de JAFFÉ, réalisées par des ligatures jetées extemporanément sur tel ou tel point de l'intestin, avec les différents mécanismes pathogéniques si complexes, qui président à la constipation *in vivo*.

En réalité toute condition quelle qu'elle soit qui gêne le rythme d'évacuation normale de l'intestin, favorise l'augmentation de la flore microbienne et par cela même l'accroissement de l'indol.

Mais si la formation de l'indol est subordonnée à la stase intestinale, en quelque point qu'elle se produise, son absorption et son élimination par l'urine peuvent

être influencées par certains facteurs établis par les expériences de JAFFÉ. D'après cet auteurs la ligature de la partie terminale de l'intestin grêle est suivie d'une indoxylurie beaucoup plus considérable et plus rapide que celle que provoque la ligature du gros intestin.

Cette conclusion n'est pas pour nous étonner car en admettant dans ces deux cas de stase une production égale d'indol, l'indoxylurie plus marquée dans la ligature du grêle s'explique facilement par la structure particulière de la muqueuse du grêle, spécialement destinée à l'absorption.

Par conséquent, la formation de l'indol est sous la dépendance de la flore intestinale. Celle-ci atteint sa richesse maxima vers la partie terminale de l'intestin grêle et dans le segment cæco-ascendant du côlon.

La flore indologénératrice est elle-même en fonction de la quantité de matières albuminoïdes qui vont subir les processus de la putréfaction.

Ces matières albuminoïdes ont deux origines :

A. Une origine exogène; ce sont tous les résidus alimentaires de nature albuminoïde qui ont échappé aux processus diastasiques dans les parties hautes du tube digestif.

B. Une origine endogène; ce sont les sécrétions albumineuses de la muqueuse intestinale (cæco-colique notamment) qui par leur décomposition assurent la présence normale et continue de l'indoxyle dans le sang et dans les urines.

Ce sont ces sécrétions qui s'exagèrent sous l'influence des irritations de la muqueuse colique et qui

conduisent à une production anormale d'indol et partant d'indoxyle.

Le tryptophane (1) n'est pas la source unique de l'indol intestinal. Celui-ci prend encore naissance dans l'intestin à partir de certains groupements pyrroliques; or, l'hémoglobine contient quatre noyaux pyrroliques ce qui explique les hyperindoxyluries au cours des hémorragies intestinales ou après absorption d'aliments riches en hémoglobine (comme le boudin par exemple).

L'indol et son dérivé l'indoxyle, ainsi que tous les autres dérivés aromatiques, présentent une certaine toxicité qui a pu être déterminée expérimentalement.

C'est ainsi que, d'après les expériences de DRATCHINSKY, l'indol en injection sous-cutanée ou intrapéritonéale est capable de provoquer une intoxication aiguë mortelle à la dose de 0 gr. 038 - 0 gr. 16 pour 100 grammes de poids de l'animal.

METCHNIKOFF trouve que la dose mortelle minima est :

Pour la souris de 0 gr. 0125 pour 100 gr. de poids.

Pour le cobaye de 0 gr. 02 pour 100 gr. de poids.

Per os la toxicité est moindre; elle serait de 0 gr. 38 pour 100 gr. de poids de l'animal.

L'indol formé au niveau de l'intestin, pénètre dans le sang, arrive au niveau du foie où il est transformé par oxydation en indoxyle et conjugué avec l'acide sulfurique (ou l'acide glycuronique). C'est un moyen

(1) Le tryptophane ne provient pas exclusivement des aliments d'origine animale. On en trouve dans la gliadine du blé, qui fournit 1 % environ de tryptophane (E. ABDERHALDEN et F. SAMUELY), dans la légumine des pois verts (Th. OSBORNE et S.-A. CLAPP).

de défense de l'organisme contre l'intoxication par l'indol. Mais l'oxydation, la sulfoconjugaison et la glycuconjugaison ne réduisent la toxicité de l'indol que d'une façon imparfaite.

En effet, il résulte des recherches de METCHNIKOFF qu'il suffit d'injecter sous la peau d'une souris de l'indoxylsulfate de K à la dose de 0 gr. 0625 par 100 grammes de poids, pour voir survenir des convulsions du diaphragme et des membres, suivies de la mort de l'animal au bout de 10 à 20 minutes.

Chez le cobaye la dose minima mortelle en injection intrapéritonéale est de 0 gr. 125; il y a apparition de mouvements spasmodiques des membres, convulsions de la partie postérieure du corps, avec mort au cours de la première demi-heure qui suit l'injection.

Les expériences de METCHNIKOFF aboutissent à la conclusion que l'indoxylsulfate de K est encore doué d'un pouvoir toxique réel, qu'il estime égal au cinquième environ de celui de l'indol.

A côté de l'intoxication aiguë il convient d'étudier l'intoxication chronique.

Contrairement à l'opinion de certains auteurs, il n'y a pas d'accoutumance, mais une sensibilisation de l'organisme aux doses répétées.

GRIGAUT fait absorber quotidiennement à un chien 2 grammes d'indol et constate que celui-ci meurt avant un mois, après avoir présenté une cachéxie progressive avec diarrhée, albuminurie et hématurie.

HERTER opère sur des lapins; il leur administre sous la peau une dose quotidienne de 0 gr. 01 d'indol. La mort survient au bout de 13 à 22 jours avec perte

de 21 % à 37 % de poids. A l'autopsie on trouve de la congestion avec dégénérescence profonde du foie.

Absorbés même à de très faibles doses, l'indol et les corps de la série aromatique en général se sont montrés générateurs de sclérose (DRATCHINSKY, METCHNIKOFF).

METCHNIKOFF rend les poisons de la série aromatique responsables du vieillissement de notre organisme.

PHOCAS arrive à provoquer une néphrite expérimentale chez le lapin par administration quotidienne de 1 à 2 cgr. d'indol per os. La mort survient au bout de un à deux mois; à l'autopsie on trouve des lésions de néphrite chronique, des lésions du cœur et des vaisseaux.

ROVIGHI et HERTER étudient les effets de l'intoxication indolique chez l'homme; on constate chez celui-ci, suivant les doses administrées (0 gr. 025-2 gr.) de la céphalée frontale, de la fatigue, de l'incapacité au travail cérébral, de la somnolence et des symptômes de neurasthénie, enfin de l'affaiblissement du cœur avec abaissement de la température.

Du fait que la majeure partie de l'indol fabriqué au niveau de l'intestin se retrouve dans les urines, après avoir subi la transformation en indoxyle au niveau du foie, il résulte que c'est dans les urines que l'on pourra avoir la preuve indirecte du passage anormal de substances toxiques à travers la paroi intestinale.

On est naturellement appelé à étudier les dérivés aromatiques de la putréfaction intestinale qui sont en

rapport étroit avec les phénomènes d'intoxication d'origine digestive.

C'est dans le dosage de l'indoxyle urinaire qu'on trouve un moyen facile et commode d'apprécier le fonctionnement de l'intestin, à condition d'en restreindre la signification aux phénomènes de résorption anormale de substances toxiques à travers ses parois.

En effet le passage de ces substances en quantité notable à travers les parois intestinales constitue toujours un fait anormal.

L'hyperindoxylurie révèle, ainsi que nous le verrons par la suite, une perméabilité exagérée, pathologique, de la paroi intestinale.

HEITZ-BOYER et GRIGAUT ont mis en évidence trois séries de phénomènes qui semblent conditionner l'hyperindoxylurie et qu'on peut grouper en :

1° Phénomènes intra-intestinaux, qui se passent à l'intérieur de l'intestin et concernent son contenu ;

2° Phénomènes transintestinaux, qui concernent la pénétration de substances toxiques dans la paroi intestinale et le processus de leur résorption ;

3° Phénomènes extra-intestinaux qui intéressent le passage de substance toxiques dans le courant sanguin et leur élimination par les divers émonctoires, notamment par le rein.

1° *Phénomènes intra-intestinaux.* — Ils sont sous la dépendance d'un certain nombre de facteurs :

a) *Les ingesta alimentaires normaux.* — Dans les conditions normales les acides aminés libérés par la pepsine, la trypsine et l'érépsine sont absorbés par le

grêle; il n'en arrive dans le côlon que des traces infimes. Les processus digestifs normaux coupent les vivres en quelque sorte à la flore intestinale.

L'alimentation lactée, malgré l'apport important d'albumines riches en tryptophane (caséine) (1), n'engendre ni putréfactions ni excrétion exagérée d'indoxyle, car la digestibilité facile de l'aliment assure son absorption avant le stade colique.

Le boudin riche en substances indologènes et de digestion difficile, laisse passer dans le colon des résidus albuminoïdes importants et provoque en règle générale, même chez les individus normaux une élévation de l'indoxylurie. Les dyspepsies, en enrichissant le côlon de déchets alimentaires incomplètement digérés, sont la cause de putréfactions intestinales. On peut donc trouver à l'origine de l'hyperindoxylurie les causes des dyspepsies : la mauvaise mastication, la tachyphagie, l'excès d'alimentation carnée. On peut trouver de l'hyperindoxylurie dans l'insuffisance gastrique (par aérophagie, par achylie, par troubles de la motricité) dans certains troubles du foie et du pancréas, par la déficience fermentaire ou par retentissement sur le péristaltisme intestinal.

L'accélération du transit du grêle provoque une insuffisance de contact des aliments avec les ferments, réduction de l'absorption, augmentation des déchets et partant des putréfactions d'où hyperindoxylurie.

b) *Les sécrétions albumineuses et la desquamation intestinales.* — Les sécrétions albumineuses de l'in-

(1) Le tryptophane fut préparé pour la première fois par HOPKINS et W. COLE en partant de la caséine du lait de vache.

testin et des glandes digestives, de même que les produits de desquamation épithéliale, suffisent à l'état normal pour entretenir un certain degré de putréfaction et un certain taux d'indoxylurie persistant malgré le jeûne ou une alimentation végétarienne; c'est l'origine de l'indoxylurie physiologique.

L'exagération des sécrétions albumineuses de l'intestin par irritation ou inflammation de la muqueuse intestinale entraîne l'apparition d'une hyperindoxylurie.

L'augmentation de l'indoxyle urinaire qu'on trouve dans les hémorragies intestinales reconnaît pour origine la quantité importante de substances indologènes qu'apporte dans l'intestin l'hémoglobine du sang.

c) *Le microbisme intestinal.* — Certaines races de colibacilles sont plus indologènes que d'autres. Voici une classification des germes intestinaux d'après leur pouvoir indologène :

Bacillus coli commune ;
B. lactis aerogenes ;
B. perfringens ;
B. sporogenes ;
Proteus vulgaris.

Mais les processus de symbiose peuvent exagérer les fonctions chimiques des germes, notamment leur pouvoir indologène.

Ainsi le colibacille sur des milieux albuminoïdes non dégradés (sérum de cheval, blanc d'œuf, etc.), ne donne pas d'indol, mais par contre si le milieu est préalablement préparé par l'attaque du B. subtilis, du

B. putrificus, du staphylocoque doré (E. WOLLMANN) la production de l'indol devient manifeste.

Par conséquent un germe non producteur d'indol peut renforcer l'action des autres germes et exagérer ainsi la production des putréfactions et partant de l'indol.

d) *Les ingesta nocifs*. — Les empoisonnements alimentaires peuvent conduire à des taux élevés de putréfactions et d'indoxyle par apport de germes susceptibles de renforcer la flore indologène (bacille de Gärtner, bacille du type d'Aertrycke, colibacille, proteus) et par transit accéléré du grêle, entraînant dans le côlon des résidus albuminoïdes putrescibles, souvent déjà nocifs par eux-mêmes.

e) *Influence du transit*. — La quantité d'indol et de substances toxiques en général, fabriqués dans l'intestin, dépend du transit des déchets albuminoïdes dans le côlon. Plus la traversée est rapide moins les bactéries disposent de temps pour exercer leur action, plus les fermentations et les putréfactions sont réduites.

La stagnation du bol fécal dans le côlon développe l'action microbienne, exagère les putréfactions et l'indoxylurie.

Il existe toute une série de facteurs d'ordre mécanique qui favorisent la stagnation du bol fécal. Ce sont :

Les ptoses. — Ptose généralisée ou localisée (du cæco-ascendant et du transverse notamment).

Les coudures. — Notamment à quelques centimètres en aval de l'angle sous-hépatique du transverse,

plus rarement à l'union du côlon ascendant et du transverse ou du cæcum et du côlon ascendant.

Les rétrécissements (rare). — Les brides, les adhérences.

Volvulus (rare).

Le mégacôlon, le dolichocôlon.

Un fait à retenir, qui sera d'ailleurs confirmé ultérieurement par nos recherches cliniques, est que l'indoxylurie augmente surtout quand ces facteurs mécaniques intéressent la moitié droite du côlon, tandis que des troubles mécaniques très accentués peuvent exister sur la moitié gauche du cadre colique sans influencer l'indoxylurie d'une façon prononcée. Ceci tient à ce que dans le côlon droit la vie bactérienne présente son maximum d'intensité. Dans le côlon transverse et dans le descendant les matières se moulent, se dessèchent et se stérilisent en quelque sorte; les bactéries vivantes diminuent de nombre; la flore indologène tend à disparaître.

2° *Phénomènes transintestinaux.* — Ce sont ceux qui conditionnent la résorption anormale du contenu intestinal à travers les parois de la muqueuse.

a) *Facteurs d'ordre mécanique.* — Ce sont les conditions dans lesquelles s'effectue le transit intestinal. En effet les modifications du transit qui influencent les fermentations et les putréfactions intestinales agissent au même titre sur la résorption colique. Plus le transit est rapide plus l'absorption colique est réduite. Le transit ralenti favorise les putréfactions

et la résorption. On trouve dans ces cas dans les fèces de très faibles quantités d'ammoniaque, de phénols et d'indol. On trouve au contraire ces corps en quantité considérable au cours des côlites intenses avec un transit accéléré. Pour J.-Ch. ROUX la proportion d'ammoniaque dans les fèces dépend surtout du temps de séjour des résidus stercoraux dans le côlon.

Les modifications du transit entraînent des conséquences inverses suivant que l'on considère la résorption colique ou l'élimination urinaire.

— Un transit ralenti appauvrit les fèces en ammoniaque, phénols et indol, mais enrichit les urines en ces corps (augmentation de la résorption colique).

— Un transit accéléré favorise l'élimination fécale de ces corps aux dépens de l'excrétion urinaire.

D'où possibilité de comparaison entre le test urinaire et le test fécal.

b) *La perméabilité pathologique de la muqueuse cæco-colique* en rapport avec des lésions aiguës ou subaiguës de celle-ci joue un rôle prédominant dans la résorption des substances toxiques d'origine intestinale.

Le microbisme exalté ou anormal, le parasitisme, l'abus de purgatifs, etc., conduisent à l'intoxication en exagérant la perméabilité de la muqueuse colique. L'irritation intestinale peut être entretenue ou favorisée par des phénomènes de rétention et de stase.

a) *L'état d'hydratation du contenu colique* conditionne également la résorption toxique de la muqueuse. La résorption dans le gros intestin va de pair avec la

résorption de l'eau qui a son siège dans le cæco-côlon. La résorption toxique est d'autant plus intense que le bol fécal est plus hydraté. Tandis que dans le cæcum et le côlon ascendant la résorption est intense, alors que le bol fécal est encore liquide, elle s'atténue dans le transverse et le descendant à mesure que progresse la deshydratation pour devenir pratiquement nulle dans les parties terminales du tube digestif. Ces faits nous expliquent pourquoi les stases droites sont très toxiques et mal tolérées, tandis qu'en général les constipations basses et gauches sont mieux supportées. Ainsi s'explique également la recrudescence des phénomènes d'intoxication chez les intestinaux pendant les périodes diarrhéiques. Les purgatifs, en suscitant un appel d'eau dans le gros intestin, peuvent augmenter la résorption toxique; il peut s'y ajouter en plus de l'irritation locale engendrée par le médicament.

Il existe une relation directe entre l'indoxylurie et le volume d'eau résorbé par l'intestin. Chez un individu donné l'indoxyle urinaire augmente en raison directe du volume d'eau ingéré et de la diurèse. En doublant ou en triplant le volume urinaire (par ingestion abondante de liquide) l'indoxylurie double ou triple dans les urines de 24 heures. Les mêmes constatations ont été faites pour la phénolurie par UNDERHILL et SIMPSON et par ACHARD et CODOUNIS.

d) *Conditions circulatoires et vasculaires de la muqueuse intestinale.* — Une circulation amplifiée augmente la résorption intestinale. Dans les états de choc, au cours desquels il se produit une vasodilata-

tion capillaire intense de la paroi intestinale, on note une augmentation de l'indoxyle urinaire. Ces faits résultent des expériences de Guy LAROCHE, GRIGAUT et POUMEAU-DELILLE, pratiquées sur l'animal. Ces auteurs s'adressent d'abord au choc peptonique. L'injection intra-veineuse d'une solution de peptone à des chiens est suivie d'une augmentation considérable de l'indoxylurie coïncidant cliniquement avec des phénomènes de choc. On obtient les mêmes résultats en injectant à des chiens, par voie intra-veineuse, du sérum de cheval, du vaccin T. A. B., du vaccin de Dmelcos. Il résulte de ces expériences que la congestion de la muqueuse intestinale provoque une résorption massive d'indol avec hyperindoxylurie.

Cette hyperindoxylurie du choc s'expliquerait :

I. Par désintégration tissulaire sous l'influence du choc avec mise en liberté de troptophane susceptible de se transformer en indol même en dehors de toute intervention intestinale; ceci viendrait à l'appui de l'origine endogène possible de l'indol.

Il est impossible de rejeter complètement ce mécanisme dont l'existence est cependant difficile à démontrer et a toujours été discutée.

II. Par l'influence des modifications survenues dans la circulation intestinale sur la résorption de la muqueuse, hypothèse qui paraît devoir être prise davantage en considération étant donné ce que l'on sait de l'importance du foyer intestinal d'indol dans l'origine de l'indoxyle urinaire.

Il existe enfin chez certains sujets un état d'hyperperméabilité anormale de la paroi intestinale, état

peut-être congénital, mais le plus souvent acquis par suite d'une inflammation intestinale antérieure. La paroi perd en quelque sorte son immunité locale, se sensibilise, devient poreuse. C'est la mesure de l'indoxylurie qui permet dans beaucoup de cas de révéler cet état latent de perméabilité anormale.

3° *Phénomènes extra-intestinaux.* — L'indoxyle avant d'apparaître dans les urines présente deux étapes :

- 1° Etape hépatique;
- 2° Etape rénale.

Dans quelle mesure les altérations du foie et du rein en peuvent changer les chiffres dans les urines ?

1° L'indol arrive au foie; une très faible quantité est détruite par cette glande, la plus grande partie est oxydée et sulfoconjuguée. Donc l'étape hépatique est sans influence sur l'indoxylurie;

2° Les affections rénales peuvent être une cause d'erreur dans l'interprétation de l'indoxylurie. L'indoxyle est retenu dans les néphrites chroniques urémigènes où l'on trouve parfois une indoxylémie importante.

Donc l'indoxylurie se trouvera dans ces cas en défaut et il faudra la compléter par la recherche de l'indoxylémie.

CHAPITRE IV

SIGNIFICATION ET VALEUR DU TEST INDOXYLURIQUE

La signification séméio'ogique de l'indoxylurie n'a été précisée qu'au cours de ces dernières années. Au fur et à mesure de l'amélioration des techniques de détection et de dosage de l'indoxyle, des conceptions diverses sur la signification de l'indoxylurie sont émises par les auteurs qui s'occupent de la question. Ceux-ci recherchent l'indoxylurie dans une foule d'états pathologiques très différents les uns des autres comme les affections gastriques et intestinales, les maladies du foie, les maladies du sang, les dermatoses, les états infectieux aigus, les néoplasies, la tuberculose, certaines dystonies neuro-végétatives, etc...

En ce qui nous concerne, nous estimons que procéder de la sorte c'est compliquer la question et trop exiger de ce test que de vouloir lui attribuer une valeur réelle dans une foule d'affections fort disparates les unes des autres.

Le test indoxylurique ne garde sa valeur, croyons-nous, que dans les affections qui intéressent d'une façon directe l'appareil digestif, l'intestin notamment,

ou qui au cours de leur évolution sont susceptibles d'entraîner des modifications pathologiques au niveau de ce même appareil.

En effet l'indol, source de l'indoxyle, étant d'origine intestinale, c'est par l'intermédiaire d'un trouble intestinal qu'un état pathologique sera capable d'influencer l'indoxylurie.

Ces considérations nous amènent à distinguer deux sortes d'hyperindoxyluries :

1° Les hyperindoxyluries secondaires, provoquées indirectement par la répercussion de certains états pathologiques sur le fonctionnement intestinal;

2° Les hyperindoxyluries primitives conditionnées directement par un état intestinal pathologique.

Ces hyperindoxyluries, qu'elles soient secondaires ou primitives, dépendent donc d'un état intestinal, car toutes les deux font partie des indoxyluries par indologénèse intestinale qu'on oppose aux indoxyluries par indologénèse extra-intestinale.

Nous ne nous occuperons que des indoxyluries dépendant de l'indologénèse intestinale. En effet les indoxyluries par indologénèse extra-intestinale, quoique réelles, sont cependant peu connues et insuffisamment étudiées. Certains auteurs ont décrit l'existence de ces indoxyluries dans les processus suppuratifs et gangréneux. D'autres les ont décrites dans certaines maladies du sang. Le cas des anémies pernicieuses est intéressant à considérer. En effet, au cours de ces anémies on constate des hyperindoxyluries importantes qu'on pourrait expliquer par une formation

exagérée d'indol extra-intestinal à partir de certains noyaux pyrroliques d'origine hémoglobinique.

Nous estimons cependant qu'on peut, sans entrer dans ces explications quasi hypothétiques, ranger ces hyperindoxyluries dans la catégorie des hyperindoxyluries par indologenèse intestinale en les rattachant à l'insuffisance sécrétoire gastrique qu'on rencontre d'une façon presque constante dans les anémies et qui, comme nous le verrons par la suite, s'accompagne toujours d'hyperindoxylurie.

Cette explication est d'autant plus admissible que le mécanisme bactérien, qu'on peut faire intervenir dans la production de l'indol des foyers suppuratifs et gangréneux en dehors de toute influence intestinale, ne peut être invoqué dans le cas des anémies.

Plusieurs auteurs ont étudié l'indoxylurie dans la tuberculose pulmonaire. HOCHSINGER et KAHANE ont cru même posséder là un critère diagnostique. Ces auteurs soutenaient l'origine extra-intestinale des hyperindoxyluries qu'ils notaient chez leurs tuberculeux. Ils attribuaient cette production d'indol endogène à une action spécifique du bacille de Koch et des microbes associés sur le parenchyme pulmonaire. Ils en déduisaient que le taux de l'hyperindoxylurie augmentait en rapport direct avec l'intensité des lésions tuberculeuses et avec leur caractère évolutif.

Cette conception a été immédiatement battue en brèche par STEFEN, MOMIDLOWKI, FAHM, GEHLING, etc... GORTER arrive, dans ses recherches à ce sujet, à la conclusion qu'on peut toujours réussir à libérer l'urine d'un tuberculeux de toute trace d'indoxyle en

le soumettant à une purgation efficace et à une diète hydrique suffisamment prolongée. Il démontre clairement l'origine intestinale de ces hyperindoxyluries.

Guy LAROCHE, et POUMEAU-DELILLE ont repris, tout récemment, cette question. Leurs recherches portent sur un certain nombre de tuberculeux pulmonaires sans entérite, soumis à un régime normal avec en plus 60 à 100 gr. de viande crue par jour. Ils trouvent chez la plupart des malades des indoxyluries supérieures à la normale, mais sans qu'il y ait aucun rapport direct entre la gravité des lésions tuberculeuses et le taux de l'indoxyle. La suppression du régime riche en matières albuminoïdes entraîne dans tous les cas le rétablissement d'une indoxylurie normale.

L'hyperindoxylurie des tuberculeux doit donc dépendre du régime riche en viande, du genre de vie sédentaire qui favorise la stase intestinale et la constipation, des troubles dyspeptiques légers ou latents, facteurs qui exagèrent les putréfactions intestinales. L'hyperindoxylurie chez les tuberculeux, quand elle existe, ne fait qu'indiquer l'état de souffrance du tube digestif. Le bacille de Koch semble par contre n'avoir aucune action directe sur les variations de l'indoxylurie.

Chez les cachétiques, les cancéreux notamment, l'hyperindoxylurie serait fréquente. Ce sont surtout les recherches de LEWIN qui aboutissent à cette conclusion. Cet auteur attribue l'augmentation du taux de l'indoxyle à une cause endogène : la désintégration cellulaire.

Quoique les chiffres qu'on obtient chez ces malades soient au-dessus de la normale, il semble cependant que cette modification de l'indoxylurie dépende moins de l'état de cachéxie que des troubles intestinaux qui l'accompagnent.

Voici à peu près tout ce que nous dirons sur l'hyperindoxylurie par indologenèse extra-intestinale.

Nous nous étendrons davantage sur les hyperindoxyluries par indologenèse intestinale mieux connues et beaucoup plus importantes. Nous nous occuperons d'abord des hyperindoxyluries secondaires ainsi que nous les avons appelées plus haut, voulant dire par cette dénomination que ces hyperindoxyluries apparaissent d'une façon indirecte à la suite des troubles que certains états pathologiques entraînent dans le fonctionnement intestinal. Nous les étudierons notamment dans un certain nombre d'états gastriques et hépatiques. Nous passerons ensuite à l'étude des hyperindoxyluries primitives, c'est-à-dire des hyperindoxyluries qui apparaissent au cours de certains états intestinaux.

A) ETATS GASTRIQUES

La production de l'indol intestinal et l'indoxylurie qui en dépend, sont conditionnées par la quantité de déchets alimentaires qui arrivent dans le cæco-côlon. Tous les troubles gastriques qui empêchent les phénomènes de digestion de se faire dans des conditions normales entraînent une pléthore intestinale de produits qui ont échappé au stade gastrique de la digestion. C'est ce qui arrive dans les dyspepsies, quelle

que soit leur nature, dans l'aérophagie, dans les troubles de la motilité, dans les troubles de la sécrétion, états qui influent sur le taux de l'indol intestinal et sur l'indoxyle urinaire.

La question de l'indoxylurie dans les affections gastriques fut étudiée par un grand nombre d'auteurs (B. MESTER, Ch.-E. SIMON, A.-L. BENEDICT, E. ZIEMKE, CARLES). Ces auteurs trouvent fréquemment de l'hyperindoxylurie dans les états gastriques s'accompagnant d'hypochlorhydrie. Le suc gastrique pauvre en acide chlorhydrique s'opposerait difficilement, d'après CARLES, aux fermentations microbiennes gastriques dont les produits enrichissent ainsi les putréfactions intestinales (1).

D'autres auteurs (A.-A. JONS, D. VON TABORA, etc.), nient toute relation entre les états hypochlorhydriques et l'indoxylurie.

ENRIQUEZ et BINET recherchent l'indoxyle chez 26 malades atteints de troubles gastriques avec chimisme, tantôt hyper, tantôt hypochlorhydrique. (Procédé d'OBERMAYER et MAILLARD, avec évaluation de la réaction à l'aide d'une échelle colorimétrique préalablement établie). Ces auteurs ne trouvent pas de coïncidence entre l'hypochlorhydrie et l'hyperindoxylurie. Ils concluent que l'état de la sécrétion gastrique ne semble influencer en aucune façon l'élimination de l'indoxyle par les urines.

Cependant dans une étude récente sur l'indoxylu-

(1) Le tryptophane a été trouvé fréquemment dans la cavité gastrique, dans les cas de cancer de l'estomac (ERDMANN, GLAESSNER, WINTERNITZ).

rie, MOEWES reprend cette question et met en évidence la constance de l'hyperindoxylurie dans les états gastriques hypochlorhydriques et achyliques. La régularité de ce phénomène serait tellement prononcée que lorsque l'auteur constate une indoxylurie supérieure à la normale, même en absence de tout phénomène clinique du côté de l'estomac, il examine les fonctions sécrétoires de la muqueuse gastrique et trouve dans la majorité des cas de l'hypochlorhydrie ou de l'achylie. Il est bien entendu, ajoute MOEWES, qu'il n'y a pas de parallélisme rigoureux entre l'importance de l'hypochlorhydrie et l'augmentation de l'indoxyle urinaire. Il est indiscutable que l'acide chlorhydrique gastrique joue un rôle très important parmi les facteurs qui conditionnent les transformations ultérieures des albumines sous l'influence de la flore intestinale et que sa diminution favorise l'indologenèse.

Voici, du reste, les résultats de nos recherches personnelles portant sur des malades atteints d'affections gastriques avec hyperchlorhydrie ou hypochlorhydrie suivant les cas, que nous avons suivis au point de vue de l'indoxylurie.

I. — *Etats hyperchlorhydriques*

OBSERVATION I

T. *Ulcus duodéal probable*

Examen radioscopique : Un peu de liquide résiduaire. Bas-fond dilaté, bien mobile. Après remplissage, pas de contractions pendant plus de 10 minutes, puis contractions sans passages duodénaux. Pylore douloureux à la pression.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptone

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél. (1) ..	24 cc.	16 cc.	16 cc.	13 cc.	15 cc.
A.L.	néant	néant	0,5	2,65	2,76
A.F.	0,55	0,55	0,9	0,51	0,36
A.C.	0,36	0,66	0,73	0,36	0,33
A.T.	0,90	1,17	2,55	3,53	3,46
Sang	+	+	+	+	+
Bile	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
18 février 1935	1050	12,5 mgr.	13,12
19 février 1935	1000	7,5	7,5
21 février 1935	900	15	13,5
22 février 1935	1000	10	10
23 février 1935	850	7,5	6,37
25 février 1935	1200	7,5	9
27 février 1935	1300	10	13
28 février 1935	1000	12,5	12,5
1 ^{er} mars 1935	1100	7,5	8,25

OBSERVATION II

B.... 47 ans. Employé. Dyspepsie hypersthénique.

Examen radioscopique : Remplissage gastrique normal. Pas de liquide résiduaire. Estomac hypercinétique. Parois souples, mobiles et indolores. Passages duodénaux sensiblement normaux, mais antipéristaltisme en DII. Périduodénite.

- (1) Vol. prél. : volumes prélevés.
 A.L. : acide chlorhydrique libre.
 A.F. : acides de fermentation.
 A.C. : acidité combinée.
 A.T. : acidité totale.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
V.M. préh.	24 cc.	29 cc.	36 cc.	28 cc.	6 . . .
A.L.	néant	2,26	2,84	3,42	2,62
A.F.	1,64	0,66	0,36	0,25	0,47
A.C.	0,55	0,01	0,29	0,18	0,36
A.T.	2,19	3,42	3,49	3,86	3,76
Sang.	—	—	—	—	—
Bile	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
13 mars 1935	950	12,5 mgr.	11,87
14 mars 1935	1200	10	12
15 mars 1935	1000	12,5	12,5
16 mars 1935	1050	12,5	13,12

OBSERVATION III

C...., 32 ans. Conducteur à la C^r de Tr. Ulcus duodénal probable avec périduodénite.

Examen radioscopique: Remplissage rapide. Estomac ptosé de cinq travers de doigt. Genu sup. et bulbe tirillés vers le haut et s'évacuant lentement. Contractions énergiques de l'estomac. Mobilité conservée. Point douloureux pylorique.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné
(22 mars 1935)

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	52 cc.	18 cc.	30 cc.	27 cc.	20 cc.
A.L.	1,71	0,73	2,55	3,20	2,80
A.F.	0,36	0,88	0,55	0,33	0,40
A.C.	0,11	0,66	0,55	0,40	0,40
A.T.	2,19	2,26	3,65	3,83	3,60
Sang	+	—	—	—	—
Bile	+	+	+	+	+

(29 mars 1935)

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	28 cc.	15 cc.	15 cc.	15 cc.	15 cc.
A.L.	2,37	3,65	4,20	4,27	4,12
A.F.	0,33	0,33	0,25	0,22	0,25
A.C.	0,23	0,18	0,11	0,07	0,11
A.T.	3,02	4,15	4,55	4,55	4,49
Sang	traces	—	—	—	—
Bile	+	+	+	+	+

(11 avril 1935)

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	23 cc.	14 cc.	15 cc.	15 cc.	15 cc.
A.L.	2,33	1,02	2,73	2,11	2,73
A.F.	0,40	0,73	0,58	0,36	0,40
A.C.	0,25	0,47	0,33	0,11	0,22
A.T.	2,99	2,22	3,65	2,58	3,35
Sang	+	—	—	—	—
Bile	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
22 mars 1935	1200	10 mgr.	12
23 mars 1935	1000	12,5	12,5
25 mars 1935	950	10	9,5
26 mars 1935	1050	10	10,5
28 mars 1935	1400	7,5	10,5
29 mars 1935	1250	15	18,75
30 mars 1935	1050	12,5	13,1
1 ^{er} avril 1935	1100	12,5	13,75
3 avril 1935	1150	10	11,5
4 avril 1935	1350	7,5	10,1
6 avril 1935	1000	7,5	7,5
8 avril 1935	1100	10	11
9 avril 1935	1000	12,5	12,5
10 avril 1935	1200	12,5	15

OBSERVATION IV

S..., 40 ans. Cultivateur. Ulcus gastrique de la petite courbure. Selles normales.

Examen radiocopique (8 mai 1935): L'absorption antérieure d'une bouillie opaque gêne l'examen. Sensibilité de la région pylorique. Estomac ptosé; mobilité conservée. Evacuation assez rapide. Bulbe déformé se remplissant mal. Image diverticulaire au niveau de la petite courbure, mais ne permettant pas de conclure à cause des taches opaques préexistantes.

Examen radioscopique (10 mai 1935): Persistance de l'image diverticulaire qui existait lors de l'examen précédent. Le diverticule semble bien appartenir à l'estomac. La palpation en est peu douloureuse.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	68 cc.	17 cc.	16 cc.	15 cc.	19 cc.
A.L.	néant	néant	1,75	1,78	1,78
A.F.	0,22	0,29	0,36	0,18	0,22
A.C.	0,18	0,73	0,51	0,33	0,33
A.T.	0,47	1,02	2,63	2,29	2,33
Sang	—	—	—	—	—
Bile	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
7 mai 1935	1050	10 mgr.	10,5
8 mai 1935	1000	12,5	12,5
10 mai 1935	950	7,5	7,1
11 mai 1935	1200	17,5	21
13 mai 1935	1400	12,5	17,5
14 mai 1935	1000	12,5	12,5
16 mai 1935	950	10	9,5
18 mai 1935	1450	10	14,5
20 mai 1935	1050	7,5	7,8
21 mai 1935	1250	12,5	15,6

OBSERVATION V

Z..., 36 ans. Manœuvre. Ulcère juxta-pylorique. Crises douloureuses périodiques. Vomissements. Selles normales.

Examen radioscopique: Estomac descendu, dilaté, mais hypertonique. Gêne de l'évacuation. Sensibilité normale. Petite courbure très irrégulière. Foie augmenté.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	120 cc.	18 cc.	23 cc.	20 cc.	26 cc.
A.L.	1,53	2,33	2,84	2,99	2,65
A.F.	0,22	0,33	0,25	0,25	0,22
A.C.	0,22	0,36	0,15	0,11	0,22
A.T.	1,96	3,02	3,24	3,35	3,10
Sang.	+	+	+	+	+
Bile.	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
25 octobre 1935	1100	5 mgr. (après purgation)	5,5
26 octobre 1935	1000	7,5	7,5
28 octobre 1935	1000	12,5	12,5
29 octobre 1935	1150	12,5	14,4
30 octobre 1935	1150	15	17,2
31 octobre 1935	1050	12,5	13,12

OBSERVATION VI

S..., 38 ans. Menuisier. Ulcus pylorique.

Examen radioscopique: Liquide de stase abondant. Bas-fond gastrique dilaté. Pylore douloureux. Evacuation très lente. Ulcus pylorique.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	180 cc.	12 cc.	15 cc.	19 cc.	18 cc.
A.L.	0,73	0,22	1,13	1,46	1,46
A.F.	0,84	0,76	0,80	0,62	0,40
A.C.	0,29	0,51	0,11	0,25	0,22
A.T.	1,85	1,49	2,03	2,33	2,07
Sang.	+	+	+	+	+
Bile.	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
19 novembre 1935...	1200	12,5 mgr.	15
20 novembre 1935...	1400	15	21
22 novembre 1935...	1000	10	10
23 novembre 1935...	900	12,5	11,25
25 novembre 1935...	950	12,5	11,8
26 novembre 1935...	1250	7,5	9,5

II. — *Etats hypochlorhydriques*

OBSERVATION VII

S..., 63 ans. Tisserand. Néoplasme de l'estomac.

Examen radioscopique: Liquide résiduaire. Petit estomac attiré sous le foie, très mobile. Parois souples. Pas la moindre contraction, mais dès le début du remplissage gastrique, le duodénum se remplit jusqu'au genu inf. puis arrêt pendant plus de 20 minutes. Cadre duodénal libre mobile. Pas de points douloureux.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	62 cc.	16 cc.	17 cc.	18 cc.	17 cc.
A.L.	néant	néant	néant	néant	néant
A.F.	0,84	0,66	1,17	0,84	0,62
A.C.	néant	0,36	0,55	0,44	0,73
A.T.	0,84	1,02	1,71	1,28	1,35
Sang	+	+	+	+	+
Bile	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
6 mars 1935	800	40 mgr.	32
7 mars 1935	1200	35	42
8 mars 1935	1050	45	47,25

OBSERVATION VIII

G..., 69 ans. Ménagère. Néoplasme gastrique.

Début il y a 12 mois par des brûlures au niveau de l'épigastre, survenant 2 à 3 heures après les repas. Pituites, mais pas de vomissements. Ces troubles se sont particulièrement accentués dans les derniers 6 mois; la douleur devient plus intense, transfixiante et s'irradie dans le dos. Inappétence marquée surtout pour les graisses et pour la viande. Amaigrissement. Asthénie. Teint pâle légèrement subictérique. Ventre non douloureux. Gros foie. B.-W. légèrement positif.

Examen radioscopique: Estomac se remplissant normalement. Contractions lentes. Pas d'image pathologique. Après quelques minutes l'estomac se vide. Région pylorique douloureuse.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	38 cc.	16 cc.	16 cc.	18 cc.	52 cc.
A.L.	néant	néant	néant	néant	néant
A.F.	0,36	0,55	0,62	0,90	0,84
A.C.	néant	néant	néant	néant	néant
A.T.	0,36	0,55	0,62	0,90	0,84
Sang	+	—	+	+	+
Bile	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
8 mars 1935	800	30 mgr.	24
9 mars 1935	900	40	36
11 mars 1935	1200	85	102
13 mars 1935	800	45	36

OBSERVATION IX

L..., 46 ans. Mécanicien. Dyspepsie hyposthénique. Depuis son jeune âge le malade a toujours souffert de l'estomac. Indigestions fréquentes. Soulagé par des cachets de pepsine. Vient à l'hôpital pour lourdeurs et tiraillements dans l'hypo-chondre gauche.

Examen radioscopique : Remplissage normal. Parois souples et indolores. Evacuation légèrement retardée. Le bulbe et le cadre duodénal ne s'injectent que lentement. Pas de point douloureux. Ptose.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	14 cc.	21 cc.	28 cc.	25 cc.	19 cc.
A.L.	néant	néant	néant	0,36	0,99
A.F.	2,40	0,76	0,84	0,25	0,51
A.C.	néant	néant	0,47	0,52	0,22
A.T.	2,40	0,76	1,31	1,12	1,02
Sang	+	—	+	+	+
Bile	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
6 mars 1935	950	20 mgr.	19
7 mars 1935	1200	17,5	21
9 mars 1935	1000	35	35
11 mars 1935	1050	25	26,25
12 mars 1935	1200	40	48

OBSERVATION X

B..., 63 ans. Cultivateur. Ulcus pyloro-duodénal dégénéré. Le début de l'affection remonte à 30 ans. Depuis cette époque, douleurs térébrantes dans la région épigastrique, survenant 3 heures après les repas et calmées par l'ingestion d'aliments.

Jamais de vomissements ni de melœna. Ces crises douloureuses tendent actuellement à se rapprocher. Depuis deux ans environ, diminution de l'appétit, dégoût pour la viande, mais pas pour les graisses.

Examen radioscopique: Estomac à remplissage et évacuation pylorique rapides. Fortes contractions. Bulbe dilaté s'évacuant lentement dans le duodénum, au niveau duquel il existe aussi une évacuation lente et de l'antipéristaltisme. Point douloureux bulbo-pylorique. Bonne mobilité des courbures. Pas d'image anormale à la scopie.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	51 cc.	24 cc.	24 cc.	31 cc.	22 cc.
A.L.	néant	néant	néant	néant	néant
A.F.	0,22	0,29	0,47	0,18	0,18
A.C.	néant	0,22	0,22	0,11	0,04
A.T.	0,22	0,51	0,69	0,29	0,22
Sang	+	—	+	+	+
Bile	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
13 mars 1935	800	25 mgr.	20
15 mars 1935	1200	20	24
16 mars 1935	600	45	27
18 mars 1935	850	40	34
20 mars 1935	900	25	22,5

OBSERVATION XI

B..., 65 ans. Manœuvre. Néoplasme de la région pylorique.

Examen radioscopique: Estomac étendu en largeur. Remplissage normal. Contractions prépyloriques rares. Apparence rigide de la région pylorique où la bouillie stagne au niveau

de l'antré et au niveau du bulbe. Evacuation pylorique lente. Mobilité diminuée dans cette région.

Le cliché montre une image lacunaire nette.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	—	avant	15'	30'	45'
Vol. prél.	—	54 cc.	16 cc.	17 cc.	14 cc.
A.L.	—	néant	néant	néant	néant
A.F.	—	0,2	1,4	0,5	0,4
A.C.	—	néant	0,3	0,1	néant
A.T.	—	0,2	1,7	0,6	0,4
Sang	—	traces	traces	traces	traces
Bile	—	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
18 mars 1935	800	25 mgr.	20
19 mars 1935	1400	35	49
20 mars 1935	1250	30	34,5

OBSERVATION XII

P..., 53 ans. Représentant en vins. Polynévrite éthylique évolutive à marche rapide (les 4 membres se prennent successivement). Cirrhose avec ascite. Gastrite chronique. Oligurie. Régime lacté.

Examen du sérum sanguin

Urée	0,38
Albumines totales	81
Sérine	33
Globulines	48
Rapport Gl/S	1,45
Rapport azotémique	30 %
Azote résiduel	0,26
Azote total	0,37

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	18 cc.	17,5 cc.	24 cc.	28 cc.	25 cc.
A.L.	néant	néant	néant	néant	néant
A.F.	néant	néant	néant	néant	néant
A.C.	0,11	0,66	0,44	0,62	0,47
A.T.	0,11	0,66	0,44	0,62	0,47
Sang.	+	+	+	+	+
Bile.	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
30 octobre 1935	300	40 mgr.	12 mgr.
31 octobre 1935	650	45	29,25
2 novembre 1935 ..	550	50	27,5
4 novembre 1935 ..	800	60	48
5 novembre 1935 ..	450	75	33,75
6 novembre 1935 ..	900	70	63
7 novembre 1935 ..	300	80	24
8 novembre 1935 ..	400	50	20

Broncho-pneumonie. Inhalations d'oxygène.

12 novembre 1935 ..	250	50 mgr.	12,5
13 novembre 1935 ..	200	60	12
14 novembre 1935 ..	Exitus		

OBSERVATION XIII

B..., 32 ans. Ouvrière de filature. Anémie pernicieuse. Début gastrique. Douleurs d'estomac survenant un quart d'heure à une demi-heure après les repas. Vomissements. Fièvre. Vertiges. Bourdonnements d'oreilles. Essoufflement. Teint jaune. Muqueuses décolorées. Alternatives de constipation et de

diarrhée. Selles décolorées à certains moments. Rate perceptible. B.-W. négatif. Urée sanguine: 0,31.

Examen de sang:

Numération globulaire

Globulés rouges	1.870.000
Globules blancs	2.800
Hématoblastes	180.000

Poïkylocytose. Anisocytose.

Hémoglobine: 73 gr. $\frac{0}{100}$.

Taux: 52 %.

Valeur globulaire: 1,41.

Examen coprologique: La selle qui a été adressée au laboratoire contient des traces d'hémoglobine. Ni dans les étalements directs, ni dans le culot de centrifugation de l'homogénéisation on ne trouve de kystes ou d'œufs de parasites.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	18 cc.	20 cc.	19 cc.	7 cc.	3 cc.
A.L.	néant	néant	néant	néant	néant
A.F.	néant	néant	néant	néant	néant
A.C.	0,33	0,76	0,84	0,55	0,51
A.T.	0,33	0,76	0,84	0,55	0,51
Sang	+	+	+	traces	+
Bile	+	+	+	+	+

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
15 novembre 1935 ..	950	40 mgr.	38
16 novembre 1935 ..	700	30	21
21 novembre 1935 ..	1900	40	76
22 novembre 1935 ..	1200	55	66
25 novembre 1935 ..	1500	40	60
27 novembre 1935 ..	1300	70	91

Pour interpréter les résultats de l'examen chimique des liquides gastriques après repas d'épreuve peptoné nous nous sommes basé sur les résultats obtenus par notre ami le docteur FEDER dans sa thèse récente, *Le chimisme gastrique à l'aide du repas d'épreuve peptoné*, faite dans le service de notre Maître M. le Professeur RICHON. Il résulte de ces recherches que les valeurs maxima d'acide chlorhydrique libre correspondent dans un estomac normal à la 45^e minute du repas et sont de l'ordre de 1 gr. 50 pour 1.000 environ; les valeurs maxima de l'acidité totale sont de l'ordre de 2 gr. à 2 gr. 10 pour 1.000 environ, ceci à la 45^e minute du repas également. L'écart entre les deux acidités (0 gr. 50 à 0 gr. 60 pour 1.000) se partage presque en parties égales entre l'acidité dite de fermentation et l'acidité des combinaisons organiques.

Il résulte de nos recherches sur les variations de l'indoxylurie chez les gastriques que si celle-ci oscille dans les limites normales chez la plupart des hyperchlorhydriques, le taux en est au contraire exagéré dans les états gastriques s'accompagnant d'insuffisance sécrétoire (gastrites, néoplasmes, anémie pernicieuse).

Il ne saurait en être autrement étant donné ce que nous savons sur la digestion gastrique. En effet l'estomac a comme fonction digestive d'attaquer d'une façon presque exclusive les matières albuminoïdes. Son insuffisance sécrétoire entraîne une digestion défectueuse des protides. Il en résulte un accroissement du travail digestif intestinal avec enrichissement de l'intestin en déchets albuminoïdes qui se prê-

tent facilement aux processus indologénérateurs. L'hyperindoxylurie nous apparaît donc en dehors de tout état intestinal pathologique, comme un signe constant d'insuffisance sécrétoire de la muqueuse gastrique.

B) ETATS HÉPATIQUES

GILBERT et WEIL se basant sur l'excès d'indoxyle dans les urines d'un certain nombre de malades atteints d'affections hépatiques et sur sa disparition, à la suite de l'ingestion de poudre de foie, avaient conclu que l'indoxylurie réalisait un symptôme d'insuffisance hépatique au même titre que l'urobilinurie et l'hypoazotémie.

L'origine hépatique de l'hyperindoxylurie a encore été défendue par DAREMBERG et PERROY qui affirment qu'on rencontre l'hyperindoxylurie dans les urines de malades atteints d'affections graves du foie.

MAILLARD dans son article du « Dictionnaire de physiologie », de RICHET, fait remarquer avec raison que dans l'insuffisance hépatique l'indoxyle devrait être diminué, contrairement à la conception de GILBERT et WEIL. « Si le foie est insuffisant, on comprendrait qu'il fabriquât moins d'indoxyle (et non plus) et laissât passer de l'indol en nature, fait qui ne semble pas avoir été observé jusqu'ici ».

Cependant, étant donné que la fonction anti-toxique du foie vis-à-vis des corps indoliques se traduirait par la destruction d'une partie de ceux-ci (fonction indolopéxique de GILBERT et WEIL) et par l'oxydation de l'autre partie (fonction indoloxydante), la conception

de GILBERT et WEIL pourrait se soutenir, au point de vue purement théorique d'ailleurs, en admettant que seule la fonction indolopexique soit touchée dans les insuffisances hépatiques, tandis que la fonction indoloxydante soit conservée, ce qui pourrait expliquer les hyperindoxyluries que ces auteurs prétendent avoir notées au cours des affections hépatiques. Devant la défaillance de l'indolopexie, la cellule hépatique oxyderait tout l'indol qui lui arrive, d'où exagération du taux de l'indoxyle urinaire. Mais il faut reconnaître que toutes ces considérations sont un peu trop du domaine théorique, sinon hypothétique, car beaucoup de lacunes sont à combler surtout en ce qui concerne la fonction indolopexique, tandis que, en face de cette incertitude, les faits cliniques s'opposent entièrement à la conception de GILBERT et WEIL.

En effet les dosages montrent que l'indoxylurie des hépatiques peut osciller dans ses limites normales ou bien être supérieure à la normale. Mais dans ce dernier cas l'hyperindoxylurie loin d'être un test d'insuffisance de la cellule hépatique indique au contraire, que celle-ci, défaillante vis-à-vis de ses autres fonctions, a gardé toute sa capacité d'oxyder l'indol en quelque quantité que ce corps lui arrive. D'autre part ces hyperindoxyluries nous apparaissent comme étant nettement de cause extra-hépatique et dépendant d'un état gastrique ou intestinal qui évolue parallèlement à l'affection hépatique.

En ce qui concerne l'indoxylurie au cours des ictères (des ictères par rétention notamment) LABBÉ et VITRY ont soutenu que toutes les fois que par suite

d'un obstacle sur les voies biliaires, la bile ne passait plus dans l'intestin, la quantité des sulfo-éthers urinaires s'élevait considérablement; quand la bile reprenait son cours normal, le chiffre des sulfo-éthers retombait au chiffre que faisait prévoir l'alimentation en albumines du sujet. Il semble donc pour ces auteurs que la bile joue un rôle important dans ces cas, soit par son absence du tube intestinal, soit par sa présence dans l'urine.

Cependant au cours de nos dosages de l'indoxylurie chez les ictériques, nous n'avons pas constaté cette relation entre la rétention biliaire et l'augmentation de l'indoxyle urinaire.

Guy LAROCHE et POUMEAU-DELILLE étudient l'indoxylurie chez huit malades atteints de cirrhose du foie :

		Indoxyle (en mgr. $\frac{0}{100}$)
		—
Obs.	I. Cirrhose de Laënnec avec ascite ...	20 -40 (1)
Obs.	II. Cirrhose hépatique avec insuffisance cardiaque	12,5-15,25
Obs.	III. Cirrhose hypertrophique éthylique avec ascite	12,5-27,5
Obs.	IV. Cirrhose de Laënnec	20 -25
Obs.	V. Cirrhose du foie avec ascite et splé- nomégalie chez un tuberculeux.	5 -10
Obs.	VI. Cirrhose avec diabète (ascite modé- rée)	7,5-15
Obs.	VII. Cirrhose éthylique avec ascite modé- rée	12,5-15
Obs.	VIII. Cirrhose hypertrophique anascitique avec polynévrite	7,5-15

(1) Les deux chiffres indiquent les taux minima et maxima constatés.

Le taux de l'indoxylurie est à peu près normal, sauf dans trois cas. (Obs. I, III, IV), où il dépasse 20 mgr. au litre sans que ces auteurs en aient trouvé les raisons.

Cependant, après un rapprochement fait entre ces trois observations où il s'agit de cirrhoses d'origine éthylique et une observation personnelle analogue, nous croyons pouvoir expliquer ces hyperindoxyluries comme étant probablement en relation avec l'hypochlorhydrie de la gastrite chronique qui accompagne si fréquemment les cirrhoses d'origine éthylique.

Voici quelques observations de Guy LAROCHE et POUMEAU-DELILLE, concernant l'évolution de l'indoxylurie chez les ictériques :

	Indoxyle (en mgr. ⁰ / ₁₀₀)	En 24 heures
Obs. I. — Ictère catarrhal à la période de convalescence. Selles recolorées depuis 2 jours.		
Régime lacto-farineux	15 -30	22,5-35
Régime ordinaire	15 -30	22,5-40
Obs. II. — Ictère par angiocholite secondaire à des coliques hépatiques.		
Régime lacto-végétarien	5 -27,5	5 -27,5
Obs. III. — Coliques hépatiques. Ictère. Matières décolorées.		
Régime lacté	7,5-15	16,5-33,5
Obs. IV. — Ictère par rétention par calcul du cholédoque.		
a) Régime lacto-végétarien	12,5-25	12,5-25
b) Drainage (selles décolorées). .	12,5-17,5	10 -17,5
c) Après ablation du drain (selles recolorées)	12,5-15	

L'absence ou la présence de bile ne semble donc pas avoir une influence nette sur l'indoxylurie.

Voici enfin quelques-unes de nos observations personnelles.

OBSERVATION XIV

J..., 55 ans. Cirrhose éthylique (vérifiée à la nécropsie. Foie clouté). B.-W. négatif.

Examen du sérum sanguin

Urée	0,33
Albumines totales	58
Sérine	25
Globulines	33
Rapport Gl/S	1,32
Rapport azotémique	36,5 %
Azote résiduel	0,20

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
15 mars 1935	900	12,5 mgr.	11,25
16 mars 1935	Hématémèse mortelle		

OBSERVATION XV

C... Cirrhose pigmentaire ascitique. Sept ponctions depuis le 3 août jusqu'au 12 octobre (66 litres 300). Oligurie. Diarrhée.

Examen du sérum sanguin

Urée	0,24
Albumines totales	60
Sérine	38
Globulines	22
Rapport Gl/S	0,57
Glucose	0,80
Rapport azotémique	36,3 %
Azote total	0,231
Azote résiduel	0,126

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
25 septembre 1935..	400	15 mgr.	6
26 septembre 1935..	400	12,5	5
27 septembre 1935..	400	15	5
28 septembre 1935..	550	12,5	6,85
30 septembre 1935..	450	17,5	7,80
1 ^{er} octobre 1935...	500	15	7,5
2 octobre 1935....	400	17,5	7
3 octobre 1935....	400	12,5	5
4 octobre 1935....	400	12,5	5
5 octobre 1935....	450	15	6,75
7 octobre 1935....	500	15	7,5
8 octobre 1935....	400	17,5	7
11 octobre 1935....	300	22,5	6,75
14 octobre 1935....	400	15	6

OBSERVATION XVI

N...., 63 ans. Ictère grave. Purpura généralisé. Ascite. Oligurie.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
29 octobre 1935....	250	25 mgr.	6,25
30 octobre 1935....	Exitus		

OBSERVATION XVII

M..., 26 ans. Horticulteur. Cirrhose éthylique. Oligurie.

Examen du sérum sanguin

Urée	0,21
Cholesterol	1,35
Albumines totales	56
Sérine	11
Globulines	45
Rapport Gl/S	4,09
Rapport azotémique	21 %
Azote résiduel	0,15
Azote total	0,219

Examen coprologique après régime ordinaire. On ne trouve aucune insuffisance digestive. Tout ce que le malade a ingéré est bien digéré. La flore iodophile est assez rare et se trouve uniquement composée de clostridies. Il n'y a donc pas d'évacuation rapide du contenu cœcal.

Ni œufs, ni kystes de parasites.

Acides organiques	18,4 cc.
Ammoniaque	3,6 cc.

Examen coprologique après repas coprologique. Dans cette selle on trouve de l'amidon sous forme d'amidon amorphe et sous forme de grains d'amidon dans les cellules. Les autres aliments sont bien digérés. Flore iodophile abondante et variée. Pigments biliaires normaux. Ni œufs, ni kystes de parasites.

Acides organiques	15,2 cc.
Ammoniaque	3,6 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
5 novembre 1935..	500	20 mgr.	10
6 novembre 1935..	1000	17,5	17,5
7 novembre 1935..	2200	5	11
(après Neptal)			
8 novembre 1935..	600	12,5	7,5
9 novembre 1935..	750	15	11,25
12 novembre 1935..	350	5	1,75
13 novembre 1935..	350	5	1,75
19 novembre 1935..	Exitus		

OBSERVATION XVIII

L..., 50 ans. Garde de nuit. Néoplasme nodulaire du foie. Ictère. Selles décolorées. Oligurie. B.W. négatif Urée, 0,44; Cholesterol 2 gr. 30 ⁰/100.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
22 novembre 1935..	700	15 mgr.	10,5
23 novembre 1935..	600	30	18

OBSERVATION XIX

L..., 45 ans. Employé de chemins de fer. Cyrrhose éthylique. B.W négatif.

Examen du sérum sanguin

Urée	0,18
Cholestérol	1,80
Albumines totales	86
Sérine	36
Globulines	50
Rapport Gl/S	1,38
Glucose	1,07
Rapport azotémique	37 %
Azote total	0,189
Azote résiduel	0,12

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
—	—	—	—	—	—
Vol. prél.	13 cc.	15 cc.	18 cc.	16 cc.	18 cc.
A.L.	0,40	néant	0,55	0,84	1,55
A.F.	0,6	0,91	0,51	0,55	0,45
A.C.	0,8	0,45	0,76	0,80	0,68
A.T.	1,80	1,36	1,82	2,19	2,68
Sang	—	—	+	+	+
Bile	—	—	—	—	—

Examen coprologique. Selle type de diarrhée de fermentation des hydrates de carbone. Les amidons, sous toutes les formes, sont abondants. Il y a de nombreuses cellules remplies de grains d'amidon. Les autres aliments sont bien digérés. La flore iodophile est très abondante et témoigne d'une évacuation rapide du contenu cœcal. Ni œufs, ni kystes de parasites. Pigments biliaires normaux. Grosse réaction de la muqueuse intestinale.

Acides organiques 52 cc.
Ammoniaque 4 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
28 novembre 1935..	650	25 mgr.	16,25
29 novembre 1935..	750	20	15
3 décembre 1935..	1150	25	28,75

OBSERVATION XX

M^{me} H..., 54 ans. Ictère par rétention à la suite d'une crise de coliques hépatiques. Régime. Lavements.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
16 octobre 1935....	750	12,5 mgr.	9,3
17 octobre 1935....	650	10	6,5
18 octobre 1935....	550	10	5,5
19 octobre 1935....	750	7,5	5,5
21 octobre 1935....	1200	12,5	15
23 octobre 1935....	1300	10	13
24 octobre 1935....	1050	7,5	7,8
28 octobre 1935....	550	10	5,5
30 octobre 1935....	900	7,5	6,75

OBSERVATION XXI

R..., 22 ans. Bonne. Ictère infectieux bénin. Selles décolorées.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
19 octobre 1935....	400	7,5 mgr.	3
21 octobre 1935....	700	7,5	5,25
22 octobre 1935....	600	7,5	4,50
23 octobre 1935....	750	12,5	9,5
24 octobre 1935....	600	10	6
28 octobre 1935....	1050	7,5	7,8
31 octobre 1935....	650	7,5	4,8

OBSERVATION XXII

M..., 52 ans. Ictère par rétention. Néoplasme du pancréas.

Examen du sérum sanguin

Urée	0,35
Cholestérol	4,20
Albumines totales	76
Sérine	46
Globulines	30
Rapport Gl/S	0,65
Rapport azotémique	33,1 %
Azote total	0,392
Azote résiduel	0,26

Examen coprologique : La selle qui a été adressée au laboratoire montre une diminution très nette de la capacité digestive pour les graisses et pour les amidons. Les pigments biliaires sont peu diminués. Ni œufs, ni kystes de parasites.

Acides organiques	35,2 cc.
Ammoniaque	8,4 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
13 décembre 1935..	500	10 mgr.	5
16 décembre 1935..	550	7,5	4,1
18 décembre 1935..	700	12,5	8,75
20 décembre 1935..	500	7,5	3,75
21 décembre 1935..	450	10	4,5

En étudiant de plus près nos observations personnelles nous constatons que toutes elles concernent des

hépatiques plus ou moins gravement atteints. Presque tous présentent ou bien une diminution notable des albumines du sérum sanguin, ou bien une inversion du rapport serine-globulines, ou bien les deux à la fois. Presque tous ont un rapport azotémique inférieur à la normale. Toutes ces constatations traduisent une atteinte sérieuse de la cellule hépatique.

Si nous étudions le taux de l'indoxyle urinaire de ces malades, nous constatons qu'il est normal chez les uns. (Obs. XIV, XVII) et augmenté chez les autres. (Obs. XII, XVI, XIX). Ces hyperindoxyluries ne dépendent pas de l'état hépatique (dans l'observation XII l'hyperindoxylurie dépend de l'achlorhydrie; dans l'observation XVI, elle dépend de la constipation; dans l'observation XIX, elle dépend d'une entérite avec fermentation).

Loin d'être un test d'insuffisance hépatique, l'hyperindoxylurie des hépatiques (inconstante d'ailleurs comme nous venons de le voir) indique au contraire que la cellule hépatique gravement atteinte est encore capable d'oxyder des quantités considérables d'indol, sans qu'on puisse d'ailleurs attribuer à la persistance de cette fonction indoloxydante une valeur pronostique quelconque dans un sens ou dans l'autre.

En ce qui concerne les ictériques, la conclusion que nous tirons des observations des auteurs qui se sont occupés de la question et de nos observations personnelles (obs. XX, XXI, XXII) est que l'absence ou la présence de bile ne semble pas, chez les malades soumis à un régime lacto-végétarien ou lacto-fruitarien, avoir une influence importante sur l'indoxylurie.

Certains auteurs en se basant sur le rôle soi-disant antiseptique que la bile exercerait sur la flore intestinale, ont voulu établir un parallélisme entre l'insuffisance biliaire et l'hyperindoxylurie par augmentation de l'indol intestinal en absence de bile. Nous avons dit plus haut que les observations cliniques ne permettent pas de conclure dans ce sens.

On pourrait objecter à ces observations que les malades étaient soumis à un régime peu toxique et qu'on veillait, par des lavements, au fonctionnement régulier de leur intestin, conditions qui diminuent en général la production de l'indol. Cette objection est valable; mais, comme le font remarquer Guy LAROCHE et POUMEAU-DELILLE, quand on songe aux difficultés avec lesquelles, chez les sujets normaux, on obtient par le régime une diminution de l'indoxylurie, on ne peut que se montrer assez sceptique sur ce point.

Il n'en est pas moins vrai que les troubles du fonctionnement biliaire peuvent à la longue par leur répercussion sur les actes digestifs, contribuer à troubler la digestion, le transit cæco-colique et entraîner ainsi une exagération dans la production de l'indol et dans sa résorption.

C) ETATS INTESTINAUX

Avec l'étude de l'indoxylurie dans les états intestinaux (indoxyluries primitives) nous abordons la partie la plus importante de ce travail.

En effet tous les auteurs sont d'accord pour admettre que l'indoxylurie est avant tout un test intestinal. Il ne saurait en être autrement étant donné ce que nous

savons sur le métabolisme du tryptophane et sur l'origine intestinale de l'indol. Mais si tous les auteurs admettent les relations indiscutables qui existent entre la pathologie intestinale et les variations de l'indoxylurie, ils sont moins d'accord quand il s'agit de préciser la valeur du test indoxylurique dans tel ou tel état intestinal.

Ce sont les obstacles mécaniques de l'intestin et les stases (localisées surtout au niveau de la zone cæco-colique) qui ont attiré avant tout l'attention des auteurs [constipation opiniâtre (H. VEALE, R. NIGGELER); étranglement herniaire (F. HOPPE-SEYLER); sténose intestinale (A. KÜHN); obstruction intestinale (DE VRIES; A.-L. BENEDICT; R. von PFUNGEN; R. BAUMSTARCK)]. En effet, ces états se réduisant en dernière analyse à une stagnation de matières fécales dans la lumière intestinale, une exaltation de la flore bactérienne s'ensuit avec exagération des phénomènes de putréfaction; d'où surproduction d'indol avec hyperindoxylurie.

A ces états de rétention fécale on opposait les états diarrhéiques dans lesquels l'exagération du péristaltisme contribue à l'élimination du contenu intestinal au fur et à mesure de sa production et ne peut guère favoriser l'accumulation de quantités importantes d'indol (R. BAUMSTARCK, A. ROVIGHI, W. von MORACZEWSKI). Pour mettre en relief la conception de l'opposition qui existait entre les états de stase et les états diarrhéiques au point de vue de l'indoxylurie, nous reproduisons plus bas un passage extrait de l'étude de BINET et ENRIQUEZ sur l'indoxylurie.

« La rétention des matières se trouve réalisée en clinique dans un grand nombre de cas étiquetés entéro-côlite muco-membraneuse. La constipation, qui représente le symptôme capital de l'affection, est entrecoupée de crises diarrhéiques qui se produisent à des intervalles variables. Dans le liquide souvent mousseux, toujours très fétide, nagent des scybales, entourées de muco-membranes ou accompagnées de glaires. Il s'agit d'une fausse diarrhée secondaire à une rétention prolongée de matières. Or, dans tous ces cas on constate une quantité très notable d'indoxyle dans les urines; en l'absence même de ces crises diarrhéiques il n'est pas de cas d'entéro-côlite muco-membraneuse où la stase fécale ne détermine une indoxylurie manifeste, à la condition que l'alimentation du malade ne soit pas totalement dépourvue de matières albuminoïdes. Par contre la diarrhée vraie, quelle qu'en soit la cause, semble s'accompagner rarement d'un excès d'indoxyle dans les urines, le contenu intestinal s'éliminant au fur et à mesure de sa production, du fait du péristaltisme exagéré. Si certains auteurs, soutiennent que l'indoxylurie accompagne souvent la diarrhée, c'est que la confusion clinique entre les crises de fausse diarrhée qui accompagne la stase fécale et la diarrhée véritable est des plus communes. Celle-ci caractérisée par une hypersécrétion intestinale qui provoque à son tour un péristaltisme évacuateur immédiat ne laisse pas le temps aux fermentations putrides de se poursuivre et partant ne saurait donner lieu en clinique à l'existence d'un excès d'indoxyle dans les urines.

L'existence d'une indoxylurie appréciable chez un malade présentant une évacuation diarrhéique est par elle-même une présomption de grande valeur en faveur d'une fausse diarrhée symptomatique de rétention fécale. Preuve du lien pathogénique étroit qui relie l'indoxylurie à la rétention des matières fécales, c'est, d'une part, l'évolution progressivement ascendante de la quantité d'indoxyle éliminée par l'urine au fur et à mesure que la constipation se prolonge; d'autre part, disparition de l'excès d'indoxyle chez les mêmes malades à la suite d'administration méthodique de purgatifs et surtout de purgatifs huileux ».

A l'heure actuelle nous savons que la distinction n'est pas aussi nettement tranchée que le voulaient les anciens auteurs. Les états diarrhéiques peuvent dans certains cas s'accompagner d'hyperindoxylurie moins importante cependant que celle des états de stase. Pour en fournir l'explication il faut faire intervenir certains facteurs que nous avons vu occuper une place importante dans le mécanisme physiopathologique de l'indoxylurie. En effet, si d'une façon générale l'accélération du transit est défavorable à la production de grosses quantités d'indol, elle est compensée par une insuffisance de contact des aliments avec les ferments digestifs et une augmentation des déchets alimentaires et par l'exagération de la capacité de résorption toxique de l'intestin, qu'on constate habituellement dans les états diarrhéiques. En même temps il se produit une augmentation des sécrétions albumineuses intestinales par irritation ou inflammation de la muqueuse. La réunion de ces facteurs peut contribuer à faire

monter le taux de l'indoxyle urinaire dans les états diarrhéiques vrais.

L'étude de la constipation, au point de vue de l'indoxylurie, nous permet d'établir, tout comme son étude au point de vue clinique, une distinction entre les stases droites et gauches. En effet la constipation gauche, même quand elle accompagne une malformation du tube digestif (mais sans réaction prononcée de la muqueuse) donne peu d'indoxyle dans les urines. Les stases droites au contraire s'accompagnent presque toujours d'une hyperindoxylurie plus ou moins forte.

L'étude de l'indoxylurie vient ainsi confirmer ce que nous savons au point de vue clinique, sur la bénignité relative des stases du côlon gauche, qui s'oppose à la gravité des stases coliques droites si mal supportées parce que beaucoup plus toxiques.

Voici un certain nombre d'observations de malades intestinaux, dont nous avons suivi, par des dosages successifs, les variations de l'indoxyle urinaire.

OBSERVATION XXIII

G..., 33 ans. Soudeur. Ethylisme. Dyspepsie. Diarrhées matinales.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'	60'
Vol. prél.	6 cc.	13 cc.	7 cc.	14 cc.	11 cc.
A.L.	1,28	0,22	0,98	3,13	2,55
A.F.	0,25	0,55	0,40	0,33	0,33
A.C.	0,29	0,25	0,47	0,15	0,18
A.T.	1,82	1,02	1,85	3,61	3,06
Sang.	+	+	+	+	+
Bile.	+	+	+	+	+

Examen coprologique: La selle qui a été examinée provient d'un régime spécial. Elle est pâteuse et à odeur butyrique forte, noircissant rapidement à l'air. Hydrates de carbone bien digérés. Graisses bien digérées. Fibres musculaires nombreuses imparfaitement digérées. Flore iodophile très abondante. Mucus hyalin et mucus concrété très abondant. En certains points de cette selle on retrouve des cellules épithéliales de desquamation et quelques leucocytes polynucléaires. Pigments biliaires normaux. Ni œufs, ni kystes de parasites.

Acides organiques 44 cc.

Ammoniaque 5 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
5 février 1935	900	35 mgr.	31,5
7 février 1935	1250	27,5	34,4
9 février 1935	800	30	24
11 février 1935	900	45	40,5
12 février 1935	1200	32,5	39
13 février 1935	1400	27,5	38,5

OBSERVATION XXIV

L..., 38 ans. Employée. Kyste de l'ovaire droit. Crises d'entéro-côlite. Selles nombreuses liquides ou pâteuses, parfois striées de sang. Douleurs, souvent violentes, dans la fosse iliaque et l'hypocondre droits.

Examen coprologique: Selles pâteuses à odeur butyrique forte. On ne trouve pas d'insuffisance digestive, mais la flore iodophile très abondante témoigne d'une évacuation rapide du contenu intestinal. Ni œufs, ni kystes de parasites.

Acides organiques 46,8 cc.

Ammoniaque 17,2 cc.

Réaction de la muqueuse nette avec mucus concrété.

Examen radioscopique: Le cadre colique apparaît fixé surtout dans sa moitié droite (compression du côlon par la tumeur).

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
9 mars 1935	250	25 mgr.	6,25
11 mars 1935	400	27,5	11
15 mars 1935	600	17,5	10,5
18 mars 1935	500	25	12,5
20 mars 1935	550	20	11
Recrudescence de l'entéro-côlite.			
21 mars 1935	450	27,5	12,4
22 mars 1935	400	50	20
23 mars 1935	350	60	21
25 mars 1935	450	50	22,5
27 mars 1935	400	60	24
29 mars 1935	550	35	19,25
1 ^{er} avril 1935	300	60	18
2 avril 1935	Transférée en chirurgie. A l'intervention on trouve un kyste de l'ovaire droit qui a contracté des adhérences suspectes avec la moitié droite du cadre colique ; un petit kyste de l'ovaire gauche. Ablation des deux ovaires. Suites opératoires favorables.		
15 mai 1935...	Echantillon d'urine 15		
12 novembre 1935..	La malade revient avec des phénomènes de sub-occlusion intestinale. On sent une tuméfaction dans la fosse iliaque gauche (propagation). Radiothérapie.		
13 novembre 1935..	200	30	
22 novembre 1935..	400	25	

OBSERVATION XXV

B..., 36 ans. Employé. Entérite chronique.

Examen radioscopique : Remplissage normal et rapide de tout le cadre colique. Pas de sensibilité spéciale sur aucune de ses parties.

Examen coprologique (16 mars 1935): Le malade n'a pas suivi de régime. Cette selle, au point de vue microscopique, représente la selle de constipation type. Pas de débris alimentaires. Pas de parasites; pas d'œufs ni de kystes de parasites.

Acides organiques 30 cc.
Ammoniaque 6,4 cc.

Examen coprologique (23 mars 1935): Dans le culot de centrifugation de l'homogénéisation de cette selle on trouve de très rares œufs de Trichocéphales.

Examen coprologique (27 mars 1935): Dans cette selle on trouve des indices nets d'une non-digestion des hydrates de carbone avec évacuation précoce du contenu cœcal. Nombreuses cellules de pommes de terre bourrées de grains d'amidon. Flore iodophile très abondante. Les autres aliments sont bien digérés. Pas de parasites. Pigments biliaires normaux. Très légère réaction de la muqueuse intestinale avec quelques rares leucocytes polynucléaires et quelques cellules épithéliales de desquamation.

Acides organiques 57,2 cc.
Ammoniaque 16 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
13 mars 1935	950	22,5 mgr.	21,4
14 mars 1935	1050	25	26,25
16 mars 1935	1200	15	18
18 mars 1935	1500	12,5	18,75
19 mars 1935	1300	20	26
21 mars 1935	1200	15	18
23 mars 1935	1800	12,5	22,5
25 mars 1935	1950	10	19,5
26 mars 1935	1400	10	14
27 mars 1935	2100	7,5	15,75

OBSERVATION XXVI

M..., 50 ans. Ferblantier. Côle post-dysentérique avec péricôle. Il y a 10 ans, ulcus de la petite courbure. Crises périodiques douloureuses. Gastro-entérostomie en 1931. Suites opératoires favorables. En 1916, le malade contracte la dysenterie amibienne. Depuis, selles diarrhéiques. Actuellement, selles abondantes, liquides, striées de sang avec parfois des muco-membranes, nombreuses (6-7 par jour) favorisées par l'absorption de viande, de lait ou de graisses. Anorexie. Asthénie. Amaigrissement.

Chimisme gastrique après repas d'épreuve peptoné

Temps	avant	15'	30'	45'
Vol. prél.	10 cc.	15 cc.	15 cc.	12 cc.
A.L.	néant	néant	néant	néant
A.F.	néant	0,18	0,07	0,04
A.C.	0,15	0,36	0,11	0,07
A.T.	0,15	0,55	0,18	0,11
Sang	+	—	—	—
Bile	+	+	+	+

Examen radioscopique (8 janvier 1935): Côle descendant très spasmodique et peu mobile.

Examen radiocopique (17 février 1935): Remplissage colique très rapide. Côle descendant très spasmodique. Transverse peu mobile.

Examen coprologique (22 décembre 1934): Acides organiques, 36,4 cc. Ammoniaque, 2,4 cc.

Examen coprologique (5 janvier 1935): On trouve sans homogénéisation des kystes d'amibes typiques.

Examen coprologique (26 février 1935): Le malade n'a pas suivi de régime. On ne note aucune insuffisance digestive et les résidus alimentaires sont minimes. Pas de réaction de la

muqueuse intestinale. Flore iodophile normale. Ni œufs, ni kystes de parasites.

Acides organiques 48 cc.
Ammoniaque 8,8 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
9 mars 1935	1250	12,5 mgr.	15,5
13 mars 1935	750	12,5	9,3
15 mars 1935	1225	5	6,1
18 mars 1935	1150	5	6,75
20 mars 1935	1450	5	7,25
21 mars 1935	1250	5	6,25
22 mars 1935	1550	12,5	19,5
23 mars 1935	1550	7,5	11,5
25 mars 1935	1150	7,5	8,5
27 mars 1935	1750	12,5	2,2

Exacerbation des symptômes abdominaux.

1 ^{er} avril 1935	700	40	28
3 avril 1935	1200	50	60
5 avril 1935	1250	60	75
8 avril 1935	800	75	60
15 avril 1935	1200	37,5	45

Intervention chirurgicale. Côlon emprisonné dans une gangue de brides et d'adhérences. Libération du côlon. Suites opératoires favorables.

6 mai 1935	1900	15	28,5
8 mai 1935	1100	25	27,5
10 mai 1935	1600	15	24
13 mai 1935	1750	12,5	21,8
15 mai 1935	1500	12,5	18,75

OBSERVATION XXVII

B..., 40 ans. Ajusteur. Côlite post-dysentérique. Dysenterie contractée en 1915 au Maroc.

Examen radioscopique: Injection lente du cadre colique. Côlon descendant très spasmodique, mobile. Ralentissement dans la progression du lavement au niveau du côlon transverse dans sa région médiane. Point douloureux dans cette région; mobilité diminuée.

Examen coprologique (5 mars 1935): Ni œufs, ni kystes de parasites.

Examen coprologique (16 mars 1935): La selle qui a été examinée provient d'un régime spécial suivi pendant 3 jours. On ne note aucune insuffisance digestive et du point de vue microscopique on a l'impression d'une selle de constipation avec redissolution du contenu intestinal dans le liquide d'exsudation. En effet, on trouve du mucus concrété et du mucus dissous en assez grande abondance, quelques cellules épithéliales de desquamation et quelques leucocytes polynucléaires. Pas d'œufs ni de kystes de parasites. Le temps de séjour dans le côlon est certainement augmenté.

Acides organiques 48 cc.

Ammoniaque 5 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
1 ^{er} mars 1935	700	25 mgr.	17,5
2 mars 1935	700	27,5	19,25
4 mars 1935	1200	20	24
6 mars 1935	1500	22,5	33,75
8 mars 1935	900	20	18
9 mars 1935	1100	15	16,5
11 mars 1935	1250	7,5	9,4
13 mars 1935	1800	5	9
15 mars 1935	1400	5	7

OBSERVATION XXVIII

T..., 61 ans. Tuillier. Cirrhose. Crise d'asystolie en 1933. En mars 1935, constipation opiniâtre qui est suivie de crises diarrhéiques (3 à 5 selles par jour).

Examen radioscopique: Le remplissage s'effectue rapidement jusqu'à l'angle droit. Boucle sigmoïdienne assez longue. Côlon descendant, sensible à la pression, mais mobile.

Examen coprologique: La selle qui a été adressée au laboratoire est constituée presque entièrement par du pus. Les leucocytes sont très abondants et très altérés. Dans les étalements on ne trouve ni œufs, ni kystes de parasites. Etant donné ce pus, on a fait la recherche du bacille de Koch. Elle est positive. On trouve des amas de bacilles courts acido- et alcool-résistants. Nombreux grains rouges (splitters??).

Acides organiques 68 cc.

Ammoniaque 14 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
29 mars 1935	450	45 mgr.	20,25
2 avril 1935	400	37,5	15
4 avril 1935	350	30	10,50
6 avril 1935	500	40	20
9 avril 1935	450	25	11,25
13 avril 1935	600	45	27
15 avril 1935	375	50	18,75
19 avril 1935	450	55	24,75
23 avril 1935	550	52,5	29
27 avril 1935	700	47,5	33,25
29 avril 1935	300	55	16,5
1 ^{er} mai 1935	Exitus.		

OBSERVATION XXIX

T..., 57 ans. Retraité. Entérite chronique. Psychisme instable. Obsessions.

Examen radioscopique: Transit colique accéléré. Aucune image anormale.

Examen coprologique: La digestion des hydrates de carbone est normale. On ne trouve que de très rares cellules avec quelques grains d'amidon et rares amas d'amidon amorphe. Pas de corps gras. Les fibres musculaires sont rares et bien attaquées. Flore iodophile normale. Réaction minime de la muqueuse sans leucocytes polynucléaires et sans cellules épithéliales de desquamation. Amas de mucus concrété; mucus dissous assez abondant.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
21 mars 1935	1300	12,5 mgr.	16,25
22 mars 1935	1400	10	14
23 mars 1935	1350	15	20,25
25 mars 1935	1500	12,5	18,75
27 mars 1935	1550	10	15,5
29 mars 1935	1400	15	17
3 avril 1935	1700	5	8,5
5 avril 1935	1600	7,5	12

OBSERVATION XXX

B..., 30 ans. Infirmier. En 1933, résection colique gauche pour dolichocôlon. L'intervention n'améliore pas l'état du malade. Ballonnements du ventre prédominant au niveau de l'hypocondre gauche. Digestions pénibles. Constipation.

Examen radioscopique: Sigmoïde allongé et remontant haut dans l'abdomen. Descendant peu mobile et sensible. Partie gauche du transverse allongée et sinueuse avec passage lent de la bouillie à son niveau, mais sans rétrécissement. Bon remplissage du côlon ascendant. La résection a dû être pratiquée à la jonction du côlon pelvien et du descendant où l'on

peut discerner une coudure. Cette région est fixée et douloureuse, se remplissant et se vidant alternativement.

Examen coprologique :

Acides organiques	57,2 cc.
Ammoniaque	12 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
15 mai 1935	950	10 mgr.	9,5
17 mai 1935	1300	5	6,5
20 mai 1935	1600	5	8
22 mai 1935	1200	7,5	9
27 mai 1935	1600	7,5	12
30 mai 1935	1500	7,5	11,25
3 juin 1935	1600	10	16
7 juin 1935	1450	12,5	18,12
10 juin 1935	1700	10	17
15 juin 1935	1300	7,5	9,75
20 juin 1935	1500	12,5	18,75
27 juin 1935	1400	7,5	10,5

OBSERVATION XXXI

R..., 26 ans. Employé de bureau. Mégacôlon.

Examen radiocopique : Cadre colique de situation normale. Le cœco-ascendant est augmenté de volume. Mobilité diminuée.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
21 mai 1935	1200	30 mgr.	36
23 mai 1935	1250	45	56,25
24 mai 1935	1050	42,5	44,6
27 mai 1935	1400	35	49
29 mai 1935	1300	37,5	48,75
30 mai 1935	1250	45	56,25

OBSERVATION XXXII

C..., 26 ans. Représentant. Dolichocôlon descendant. Crises douloureuses du flanc gauche. Péricôlite.

Examen radioscopique: Remplissage normal même au niveau de l'angle gauche. Pas de région particulièrement sensible. Mobilité conservée dans les régions palpables.

Examen coprologique: La selle qui a été examinée est une selle de constipation typique. Tous les aliments, sans aucune distinction, sont digérés complètement. On ne retrouve aucun débris. La durée de la traversée digestive est augmentée, car la flore iodophile a complètement disparu. Pigments biliaires normaux. Pas d'œufs ni de kystes de parasites.

Acides organiques 24 cc.

Ammoniaque 4,5 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
11 mai 1935	1400	12,5 mgr.	17,5
13 mai 1935	1300	12,5	16,25
14 mai 1935	1550	10	15,5
16 mai 1935	1200	7,5	9
18 mai 1935	1300	10	13
20 mai 1935	1600	7,5	12
23 mai 1935	1500	12,5	18,75
25 mai 1935	1450	15	21,75
29 mai 1935	1350	10	13,5
31 mai 1935	1600	7,5	12
2 juin 1935	1250	12,5	15,5
5 juin 1935	1450	7,5	11

OBSERVATION XXXIII

V..., 29 ans. Mouleur. Côlite.

Examen radioscopique: Côlon descendant très spasmodique, mais ne gênant pas la progression du lavement. Mobilité ré-

duite. Plicature douloureuse dans sa région médiane. Le transverse et l'ascendant se remplissent normalement.

Examen coprologique: La selle ne contient pas d'hémoglobine. Ni œufs, ni kystes de parasites. Pas d'aliments non digérés.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
12 juin 1935	1400	7,5 mgr.	10,5
20 juin 1935	1700	12,5	21,25
21 juin 1935	1250	10	12,5
22 juin 1935	1500	10	15

OBSERVATION XXXIV

A..., 64 ans. Forgeron. Ancienne hyperchlorhydrie. Depuis 3 mois, douleurs abdominales diffuses prédominant au niveau du bas-ventre. Constipation.

Examen radioscopique: Dolichocôlon sigmoïde et descendant mobile. L'angle hépatique lui-même est très sinueux. Remplissage assez rapide et régulier. Transverse en guirlande.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
	—	—	—
3 octobre 1935	1000	12,5 mgr.	12,5
4 octobre 1935	1400	12,5	17,5
5 octobre 1935	650	12,5	8,25

OBSERVATION XXXV

S..., 38 ans. Charpentier. Côlite.

Examen coprologique: Dans la selle qui a été examinée, on ne trouve ni œufs, ni kystes de parasites, ni dans les étalements directs, ni dans le culot de centrifugation de l'homogénéisation. Cette selle est une selle d'évacuation rapide du

contenu cœcal. Les aliments paraissent bien digérés et nous signalons que malgré le temps de séjour écourté dans le gros intestin, on ne retrouve pas d'amidon en quantité exagérée.

Acides organiques	46 cc.
Ammoniaque	3,6 cc.

Indoxylurie

	Urines en cc.	Indoxyle au litre	Indoxyle par 24 heures
7 novembre 1935..	1800	10 mgr.	18
12 novembre 1935..	1450	7,5	11
14 novembre 1935..	1500	12,5	18,75
15 novembre 1935..	1600	12,5	20

Il résulte de nos observations que l'hyperindoxylurie s'observe chez des malades atteints de troubles intestinaux assez divers. Sur les treize observations d'intestinaux que nous avons réunies, l'hyperindoxylurie se retrouve dans sept cas. D'autre part elle ne semble pas être le signe caractéristique d'un état intestinal particulier. En effet sur les sept cas avec hyperindoxylurie, nous trouvons trois entéro-côlites avec fermentations. (Obs. XXIII, XXIV, XXV), deux côlites post-dysentériques. (Observations XXVI, XXVII); une entérite à B. K. (Obs. XXVIII); un mégacôlon avec constipations rebelle. (Obs. XXXI). Sur les six cas avec indoxylurie normale nous notons une entérite. (Obs. XXIX), trois dolichocôlons avec constipation. (Obs. XXX, XXXII, XXXIV); deux côlites du descendant. (Obs. XXXIII, XXXV).

Il résulte de ces premières constatations que tous les intestinaux ne réagissent pas par de l'hyperindoxylurie.

En examinant de plus près nos sept observations avec hyperindoxylurie, nous constatons que dans tous ces cas il s'agit d'états intestinaux assez importants. En effet, le tableau clinique, les examens radioscopique et coprologique nous indiquent une prédominance du processus morbide dans la zone cæco-ascendante où le bol fécal est encore liquide et où la résorption colique atteint son maximum d'intensité. D'autre part sur les sept observations nous avons cinq cas. (Obs. XXIII, XXIV, XXV, XXVII, XXVIII), où l'examen coprologique met en évidence du mucus concrété, du mucus dissous, des cellules épithéliales de desquamation et des leucocytes polynucléaires, indices certains d'une atteinte profonde de la muqueuse intestinale. Dans l'observation XXVI le dernier examen coprologique ne constatant aucune réaction de la muqueuse intestinale est fait le 26 février 1935 et correspond à une période d'accalmie, comme l'indiquent l'état du malade et ultérieurement le dosage de l'indoxyle urinaire. C'est vers le 1^{er} avril qu'apparaissent les grosses quantités d'indoxyle coïncidant avec une reprise des symptômes colitiques. Or, à cette époque un nouvel examen coprologique n'a pas été fait. Nous mettons par conséquent cette observation de côté et ne la considérons pas comme étant en désaccord avec les faits plus haut exposés. En ce qui concerne l'observation XXXI, pour laquelle l'examen coprologique n'a pas été fait, nous la mettons également de côté. Nous concluons que dans la plupart de nos observations avec hyperindoxylurie il existe une réaction importante de la muqueuse intestinale.

Si nous examinons maintenant nos observations sans hyperindoxylurie, nous trouvons sur six cas, quatre cas. (Obs. XXX, XXXII, XXXIII, XXXV) avec examen coprologique négatif au point de vue de la réaction de la muqueuse intestinale; dans un cas. (Obs. XXXIV) l'examen coprologique n'a pas été fait. En ce qui concerne l'observation XXIX, l'examen coprologique indique une réaction minime de la muqueuse intestinale, caractérisée par la présence d'amas de mucus concrété et par du mucus dissous assez abondant. Or, l'élimination de mucus n'est pas toujours l'indice d'un processus inflammatoire de la muqueuse, car elle peut aussi être produite par la dystonie du vague; elle fait alors partie des troubles entéro-côlitiques par dystonie végétative (MOGENA, de Madrid). Il s'agissait en effet d'un malade d'une émotivité particulière, présentant un état psychique très instable, avec alternatives d'euphorie et de dépression, un ensemble qu'on constate souvent chez les déséquilibrés neuro-végétatifs. Il s'agissait d'un état fonctionnel sans atteinte lésionnelle de la muqueuse intestinale.

Enfin, sur nos six observations sans hyperindoxylurie nous trouvons trois cas de dolichocôlon avec constipation. (Obs. XXX, XXXII, XXXIV) intéressant surtout l'hémicadre colique gauche. Ceci concorde bien avec ce que nous avons dit plus haut sur la distinction qu'on peut établir, au point de vue de l'indoxylurie, entre les stases droites et les stases gauches. En effet les stases gauches donnent peu d'indoxylurie.

Etant donné ce que l'on sait sur l'origine de l'indoxyle, on pourrait admettre *a priori* que l'hyperindoxylurie se rencontre surtout dans les entéro-côlites avec putréfactions.

En réalité on trouve une augmentation de l'indoxyle urinaire aussi bien dans les entéro-côlites avec fermentations que dans celles avec putréfactions.

Nous ne possédons pas, parmi nos observations, de cas d'entérocôlites avec putréfactions; nous en empruntons deux à l'étude de Guy LAROCHE et POU-MEAU-DELILLE sur l'indoxylurie dans les états intestinaux.

Les voici :

Obs. XVIII. — La. Entérocôlite avec putréfactions.

Examen coprologique:

Acides organiques	10,4 cc.
Ammoniaque	5,6 cc.
Indoxyle	15 . 45

Obs. XIX. — Gant. Entérocôlite avec grosses putréfactions.

Capacité digestive très réduite pour les albumines.

Examen coprologique:

Acides organiques	8,2 cc.
Ammoniaque	5,6 cc.
Indoxyle	24,5 . 24,5

En face de ces hyperindoxyluries relativement modérées, citons celle beaucoup plus importante de notre observation XXIV par exemple :

Obs. XXIV. — Entérocôlite avec fermentations.

Examen coprologique:

Acides organiques	46,8 cc.
Ammoniaque	17,2 cc.
Indoxyle oscillant entre 17,5-60 mgr.	0/00

Les hyperindoxyluries des états intestinaux avec fermentations s'expliquent aisément en faisant intervenir les sécrétions albumineuses de la muqueuse cœco-colique, dont nous avons précisé le rapport avec l'indoxylurie au chapitre de la physiopathologie. Or, on sait combien ces sécrétions peuvent être abondantes dans les entéro-côlites avec fermentations.

L'hyperindoxylurie ne nous apparaît donc pas comme étant caractéristique des états entéro-côlitiques avec prédominance des putréfactions; on la trouve aussi bien dans les entéro-côlites avec fermentations que dans celles avec putréfactions.

Dans la fièvre typhoïde certains auteurs (M. HENNIGE, A.-L. BENEDICT, W. VON MORACZEWSKI) ont admis que l'indoxyle était augmenté, tandis que d'autres (A. KÜHN) sont d'un avis opposé. Personnellement nous n'avons pas étudié les rapports de l'indoxylurie avec la fièvre typhoïde. Il semble cependant que cette affection ne détermine par elle-même aucune augmentation de l'indoxyle parce que le bacille d'Eberth n'a pas le pouvoir d'attaquer le tryptophane. Mais en dehors d'une action spécifique du bacille d'Eberth il n'est pas exclu que les perturbations intestinales au cours de la fièvre typhoïde entraînent des modifications telles qu'elles favorisent l'apparition de taux exagérés d'indoxyle dans les urines (1).

Il est hors de doute que la flore intestinale joue un rôle important dans le mécanisme de l'indoxylurie

(1) L'hyperindoxylurie au cours de la fièvre typhoïde peut encore provenir de la surproduction de l'indol à la suite d'hémorragies intestinales.

par ses facultés plus ou moins indologénératrices. Mais d'autres facteurs non moins importants interviennent : c'est d'abord la quantité de tryptophane qui arrive au cæcum, facteur conditionné lui-même par les apports alimentaires ; c'est ensuite l'état des sécrétions intestinales, dont nous avons déjà parlé plus haut ; c'est enfin l'état de perméabilité de la paroi intestinale (HEITZ-BOYER).

L'hyperindoxylurie n'est pas le signe caractéristique de telle ou telle affection intestinale ; on ne peut pas se baser sur elle pour faire le diagnostic d'un état intestinal donné à l'exclusion d'un autre. Mais quand l'hyperindoxylurie existe, elle nous indique toujours un état intestinal anormal et dont l'évolution peut être suivie par des dosages successifs ; ceux-ci nous renseigneront sur les améliorations ou les aggravations de la maladie et nous permettront d'apprécier l'efficacité du traitement mis en œuvre. L'indoxylurie nous apparaîtrait ainsi comme un véritable test thérapeutique.

CONCLUSIONS

L'évaluation du taux de l'indoxyle urinaire envisagé au point de vue de sa concentration, présente un certain intérêt dans l'appréciation diagnostique et thérapeutique d'un certain nombre d'états pathologiques.

Ces états peuvent être divisés en deux groupes. Dans un premier groupe rentrent les états pathologiques avec retentissement secondaire sur le fonctionnement intestinal (états gastriques, états hépatiques); le deuxième groupe intéresse les états intestinaux proprement dits.

1° En choisissant comme critère la fonction de sécrétion de la muqueuse, nous avons divisé les états gastriques en deux catégories :

a) Les états hyperchlorhydriques (dyspepsies hypersthéniques, ulcus de l'estomac et du duodéum) au cours desquels l'indoxylurie oscille dans ses limites normales;

b) Les états hypochlorhydriques (dyspepsies hyposthéniques, cancers de l'estomac, gastrites chroniques, anémies pernicieuses) au cours desquels nous avons trouvé d'une façon presque constante des hyperindoxyluries notables sans qu'il existe d'ailleurs un paral-

lélisme entre l'intensité de l'insuffisance sécrétoire et l'augmentation du taux de l'indoxyle urinaire.

2° L'hyperindoxylurie ne constitue pas un symptôme d'insuffisance hépatique. Au cours des états hépatiques (cirrhoses du foie, cancer du foie) l'indoxyle urinaire peut rester normal ou peut être augmenté. Dans ces derniers cas, l'hyperindoxylurie trouve son explication dans un état extra-hépatique. Elle met d'autre part en évidence une sorte de dissociation fonctionnelle de la cellule hépatique, qui insuffisante par ailleurs, a gardé tout son pouvoir indoloxydant.

Au cours des ictères (par rétention notamment) nous n'avons pas constaté d'hyperindoxylurie.

3° L'hyperindoxylurie nous apparaît surtout comme un moyen d'apprécier l'état du fonctionnement intestinal. Elle s'observe chez des malades atteints de troubles intestinaux assez divers. Elle ne semble pas être le signe caractéristique d'un état intestinal particulier.

Tous les intestinaux ne réagissent pas par de l'hyperindoxylurie.

Les obstacles mécaniques qui gênent le transit intestinal, de même que les stases localisées surtout au niveau de la zone cæco-colique, entraînent une augmentation de l'indoxyle urinaire.

Les états diarrhéiques peuvent, eux aussi, s'accompagner d'hyperindoxylurie.

L'hyperindoxylurie apparaît comme beaucoup plus fréquente chez les intestinaux qui présentent une atteinte de l'hémicadre colique droit et qui font, au

point de vue coprologique, des réactions plus ou moins importantes de la muqueuse.

L'indoxyle urinaire peut être augmenté aussi bien dans les entéro-côlites avec fermentations que dans celles avec putréfactions.

L'indoxylurie constitue un test intestinal concernant, suivant l'expression de HEITZ-BOYER, le fonctionnement interne de l'intestin (fonction protectrice de la paroi, absorption des éléments nutritifs, barrière aux produits toxiques, chimiques ou microbiens) qui s'oppose à son fonctionnement externe (exonération, diminution de la toxicité du bol fécal), ce dernier étant surtout en rapport avec le transit et l'intégrité des sécrétions digestives.

L'hyperindoxylurie est le témoin de la perméabilité anormale d'une muqueuse intestinale altérée. C'est un signe fidèle, sauf en cas d'altérations rénales (néphrite chronique urémigène avec rétention de l'indoxyle dans le sang).

L'appréciation de l'indoxyle urinaire par des dosages successifs nous permet de suivre l'évolution d'une affection intestinale et de juger de l'efficacité de la thérapeutique mise en œuvre.

L'indoxylurie nous apparaît donc comme un véritable test thérapeutique.

VU:

Nancy, le 3 Mars 1936.

Le Président de Thèse,

RICHON.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 4 Mars 1936.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 5 Mars 1936.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ABDERHALDEN (E.) et KEMPE (M.). — Beitrag zur Kenntniss des Tryptophans und einiger seiner Derivate. (*Z. physiol. Ch.*, 1907, 52, 207.)
- ABDERHALDEN (E.) et SAMUELY (F.). — Die Zusammensetzung des Gliadins des Weizenmehles. (*Z. physiol. Chem.*, 1905, 44, 276.)
- ACHARD et CODOUNIS. — Sur l'élimination des phénols. (*Acad. de Méd.*, 1929, 4 juin.)
- AGASSE-LAFONT. — L'indoxyle urinaire. (*Le Laboratoire moderne du Praticien*, 1932, p. 322.)
- AUSTID (A.-E.). — Die Verbindung von Indol und Phenol mit Schwefel und Glucuronsäure im Harn. (*Festschr. f. E. Salkowski*, 53, Berlin, 1904.)
- BAAR. — The differential value of Cyclic indicanuria in gastro-intestinal diseases. (*Medical Record*, New-York, 1914, LXXXVI, july.)
- BAEYER (A.). — Untersuchungen über die Gruppe des Indigblaus. (*Ber. d. d. chem. Ges.*, 1879, 12. 1309.)
- BAUMANN (E.). — Ueber Sulfosäuren im Harn. (*Ber. d. d. chem. Ges.*, 1876, 9, 54.)
- BAUMANN (E.). — Ueber gepaarte Schwefelsäuren im Organismus. Ueber Indican. (*Ach. f. ges. Physiol.*, 1876, 13, 285.)
- BAUMANN (E.) et BRIEGER (L.). — Ueber Indoxylschwefelsäure, das Indican des Harns. (*Z. physiol. Ch.*, 1879, 3, 254.)
- BAUMANN (E.) et TIEMANN (F.). — Ueber Indigweiss und Indoxylschwefelsäures Kalium. (*Ber. d. d. chem. Ges.*, 1880, 13, 408.)

- BAUMSTARCK (F.). — Pathologische Harnfarbstoffe. (*Arch. f. ges. Physiol.*, 1874, 9, 568.)
- BENEDICT (A.-L.). — The test for indican in the urine. (*Centrbl. f. Physiol.*, 1897, 11, 124.)
- BLUMENTHAL (A.). — Ueber die Produkte der Darmfäulniss im Urin bei Tuberculose. (*Inaug. Dissert.*, Berlin, 1899.)
- BLUMENTHAL (F.). — Ueber die Ausscheidung von Indoxyl als Zeichen einer Stoffwechselstörung. (*Beitr. z. inn. Medic.*, 1902, 2, 267.)
- BLUMENTHAL (F.). — Ueber Indoxylurie. (*Arch. f. Anat. u. Physiol.*; *Physiol. Abt.*, 1902, 347.)
- BROEKMEYER. — Dosage quantitatif de l'indican dans l'urine. (*Klinische Wochensch.*, 1932, 41, 8 oct. 1713.)
- CARLES (J.). — L'indicanurie dans les affections de l'estomac. (*Rev. de Médec.*, 1903, 297.)
- CASTEX et STEINGART. — Indoxiluria e Indoxilemia. (*Archivos Argent. de enfermedades del App. Dig. y de la Nutricion*, 1928, IV, 403.)
- CHIRAY et LEBON. — L'intoxication d'origine intestinale et ses rapports avec la colibacillose. (*Jour. d'Obstétrique et de Gynéc. pratiques*, 1934, nov., n° 9.)
- CHRISTIANI (A.). — Ueber das Verhalten von Phenol, Indol und Benzol im Thierkörper. (*Z. physiol. Ch.*, 1878, 2, 273.)
- DAREMBERG et PERROY. — Indican et Scatol. (*Lyon Méd.*, 1906.)
- DAREMBERG et PERROY. — L'indican et le scatol urinaires. (*Presse Médic.*, 1906, 144, 48.)
- DEHON (M.). — Contribution à l'étude du chimisme hépatique dans les maladies du foie. (Thèse Lille, 1906.)
- DERRIEN. — Deux réactions de l'indoxyle et un nouveau pigment urinaire rouge. (Soc. chim. de Fr. (Sect. de Montpellier), 1910, 17 juin.)
- DISTASO et SCHILLER. — L'indican urinaire est d'origine intestinale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1915, 29 mai.)

- ELLINGER (A.) et PRUTZ (W.). — Der Einfluss von mechanischen Hindernissen im Dünndarm und Dickdarm auf die Indicanausscheidung beim Hunde. (*Z. physiol. Ch.*, 1903, 38, 399.)
- ENRIQUEZ et BINET. — Indicanurie. Pathogénie et valeur séméiologique. (*Tribune médicale*, 1907, p, 213.)
- EPPINGER et KISCH. — Die Nephritisfrage. (Moritz Perles, 2^e édition, 1923.)
- FAHM (J.). — Ueber den diagnostischen Werth der Indican-reaction bei Tuberculose im Kindesalter. (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1895, 37, 176.)
- FEDER (M.). — Le chimisme gastrique à l'aide du repas d'épreuve peptoné. (Thèse de Nancy, 1935.)
- FUDAKOWSKI (H.) et HERING (T.). — Apparition de bleu d'indigo dans l'urine à la suite d'ingestion d'indol. (*Soc. de Pharm. de Lwow*, 1874, 4, 16.)
- GAUTIER (Cl.). — Sur la formation et l'élimination du chromogène indoxyle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1908, 64, 1022.)
- GAUTIER (Cl.). — L'indol du gros intestin et l'indoxyle des urines. (*C. R. Soc. Biol.*, 1909, 67, 205.)
- GAUTIER (Cl.) et HERVIEUX (Ch.). — Du rôle du foie dans la formation des chromogènes indoxyliques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 62, 201.)
- GAUTIER (Cl.) et HERVIEUX (Ch.). — Les organes formateurs des chromogènes urinaires. Expériences avec l'indol; rôle du foie. (*J. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1907, 10, 593.)
- GAUTIER (Cl.) et HERVIEUX (Ch.). — Présence de l'indol dans le gros intestin au cours du jeûne chez le chien. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 63, 223.)
- GAUTIER (Cl.) et HERVIEUX (Ch.). — Sur l'origine de l'indoxyle urinaire du lapin soumis au jeûne. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 63, 610.)
- GAUTIER (Cl.) et HERVIEUX (Ch.). — Sur l'origine de l'indoxyle urinaire du lapin soumis au jeûne. (*C. R. Soc. Biol.*, 1908, 64, 713.)

- GAUTIER (Cl.) et HERVIEUX (Ch.). — Indoxylurie consécutive à l'injection d'indol dans le foie par la veine abdominale chez la grenouille. (*C. R. Soc. Biol.*, 1909, p. 1302.)
- GEHLING. — Beobachtung über Indicanausscheidung bei Kindern speciell bei der Kindlichen Tuberculose. (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1894, 38, 285.)
- GILBERT (A.) et WEIL (E.). — De l'indicanurie, symptôme d'insuffisance hépatique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1898, 50, 346.)
- GILBERT (A.) et WEIL (E.). — De l'indicanurie comme symptôme isolé de l'insuffisance hépatique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1899, 51, 131.)
- GILBERT (A.) et WEIL (E.). — De l'indicanurie physiologique et expérimentale chez l'homme sain. (*C. R. Soc. Biol.*, 1900, 52, 685.)
- GIRAUD (Marthe). — Etude sur les rétentions azotées. (Thèse Montpellier, 1917.)
- GLAESSNER (K.). — Tryptophanreaction und Magencarcinom. (*Berl. Klin. Woch.*, 1903, n° 26.)
- GOIFFON (R.). — Comment lire une analyse des selles. (In BENSAUDE: *Maladies de l'Intestin*. Masson et C^{ie}, éditeurs, 1931.)
- GORTER (de Leyde). — L'indoxylurie en pathologie infantile. (*Arch. de Méd. des Enfants*, 1908, sept., XI, p. 593.)
- HAAS. — Der Indikangehalt des menschlichen Blutes unter normalen und pathologischen Zuständ. (*Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 1916, n° 119 et 177.)
- HASSAL (A.) HILL. — On the frequent occurrence of indigo in human urine and on its chemical, physiological and pathological relations. (1854, *Philos. Transact.*, 297.)
- HEITZ-BOYER. — Le syndrome entéro-rénal. (*Jour. méd. Fr.*, mai 1922.)
- HEITZ-BOYER et GRIGAUT. — L'indoxylurie test urinaire du fonctionnement intestinal. (*Jour. méd. Français*, juillet 1933.)
- HELLER. — *Arch. f. physiol. und pathol. Chem. und Mikrosk.* (1845, 1, 161; 1846, 2, 19; 1846, 2, 536; 1854, 3, 361.)

- HENNIG (M.). — Die Indicanausscheidung im Krankheiten.
(*D. Arch. f. Klin. Med.*, 1879, 23, 271.)
- HERTER (C.-A.). — On certain relations between Bacterial Activity in the Intestine and the Indican of the Urine.
(*Brit. Med. Journ.*, 1897, 1847.)
- HERTER (C.-A.). — An experimental study of the toxic properties of indol. (*Med. Rec. New-York*, 1898, 53, 569.)
- HERVIEUX (Ch.). — Note sur l'indoxyle urinaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 1294.)
- HERVIEUX (Ch.). — Sur la prétendue toxicité des corps du groupe de l'indol. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 62, 895.)
- HERVIEUX (Ch.). — Recherches biochimiques sur l'indol et l'acide glycuronique. (Thèse Doct. Sciences, Paris, 1908.)
- HOCHSINGER. — Ueber Indicanurie im Säuglingsalter. (*Wien. Med. Presse*, 1890, 31, 1570.)
- HOPKINS (F.-G. et COLE (S.-W.)). — A contribution to the Chemistry of proteids. Part I. Preparation of tryptophan (*Journ. of Physiol.*, 1901, 27, 418). Part. II. The Constitution of tryptophan and the action of Bacteria upon it (*Journ. of Physiol.*, 1901, 29, 451.)
- HOPPE-SEYLER (F.). — Ueber Indican als constanten Harnbestandteil. (*Arch. f. pathol. Anat.*, 1863, 27, 388.)
- HOPPE-SEYLER. — Traité d'analyse chimique appliquée à la physiologie et à la pathologie. (Paris, Savy, 1877, p. 217 indican; p. 381 dosage.)
- JAFFÉ (M.). — Ueber den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Indicans im Harn. (*Arch. f. ges. Physiol.*, 1870, 3, 448.)
- JAFFÉ (M.). — Ueber den Ursprung des Indicans im Harn. (*Centrbl. med. Wiss.*, 1872, 10, 2.)
- JAFFÉ (M.). — Ueber die Ausscheidung des Indicans unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. (*Centrbl. med. Wiss.*, 1872, 10, 481.)
- JOLLES. — L'indoxyle urinaire. (*Biochem. Zeitung*, 1915, 68, 347; 69, 467.)

- JOLLES. — Ueber eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des Indicans im Harne. (*Zeit. f. physiol. Ch.*, 1915, 87, 347; 94, 79.)
- JONS (A.-A.). — The relation of hydrochloric acid secretion to indicanuria. (*New-York Med. Journ.*, 1900, 71, 637.)
- KAHANE (M.). — Ueber das Verhalten des Indicans bei der Tuberculose des Kindesalters. (*Beiträge z. Kinderheilkrankeninstitute im Wien*, 1892, 22, 494.)
- KISHI (Y.). — Etudes expérimentales sur la formation de l'indican. (*Tohoku J. exper. med.*, XI, nov. 1928, 504.)
- KLOPSTOCK et KOWARSKI. — Praktikum. (*Verlag von Urban und Schwartzberg*, 1927.)
- KÖTSCHAU (K.). — Beobachtungen zur Frage der Indikanurie. (*Klin. Wochenschr.*, 1926, 51, 2405.)
- KRAUSS (E.). — Ueber die Ausnützung der Eiweisstoffe in ihrer Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Nahrungsmittel. (*Z. physiol. Ch.*, 1893, 18, 167.)
- KRAUTHAMMER (N.). — L'indoxylémie dans les néphrites. (Thèse de Lyon, 1929-1930.)
- KÜHN (A.). — Ueber den Nachweis von Indican in jodhaltiger Harn. (*Münch. Med. Wochen.*, 1901, 48, 52.)
- LABBÉ et VITRY. — Les sulfo-éthers urinaires dans l'ictère par rétention. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 26 janvier.)
- LABBÉ et VITRY. — Les sulfo-éthers urinaires dans le jeûne. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 20 avril.)
- LABBÉ et VITRY. — Le métabolisme de l'indican. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 63, 316.)
- LABBÉ et VITRY. — Les sulfo-éthers dans la bile et dans les matières fécales. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 11 juin.)
- LABBÉ et VITRY. — L'indican urinaire dans le jeûne. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 8 juin, p. 1142.)
- LABBÉ et VITRY. — L'indican urinaire dans certains états pathologiques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907.)
- LABBÉ et VITRY. — Relations entre le régime lacté et l'indicanurie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 14 déc.)

- LABBÉ et VITRY. — L'indicanurie chez le lapin. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 30 nov.)
- LAROCHE, GRIGAUT et POUMEAU-DELILLE. — Les variations de l'indoxyle urinaire sous l'influence de la diurèse. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, 8 juin, 450.)
- LAROCHE, GRIGAUT et POUMEAU-DELILLE. — Etude expérimentale du mécanisme de la concentration de l'indoxyle urinaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, 9 nov., 532.)
- LAROCHE et DESBORDES. — Note sur l'oxydation expérimentale de l'indol dans l'organisme. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, 30 janv., 271.)
- LAROCHE et POUMEAU-DELILLE. — Recherches cliniques et expérimentales sur l'indoxylurie (Premier mémoire). (*Annales de Méd.*, 1932, XXXI, n° 3, mars, 349.)
- LAROCHE et DESBORDES. — Recherches cliniques et expérimentales sur l'indoxylurie. Contribution à l'étude de l'oxydation de l'indol dans l'organisme (Deuxième mémoire). (*Annales de Méd.*, 1932, XXXII, n° 3, octobre.)
- LAROCHE. — Contribution à l'étude du rôle du foie dans le métabolisme de l'indoxyle. (*Revue médico-chirurgicale des maladies du Foie, du Pancréas et de la Rate*, 1934, n° 2, mars-avril, 91.)
- LAROCHE et GRIGAUT. — Les renseignements fournis à la clinique par le dosage de l'indoxyle dans les urines. (*Soc. de Méd. de Paris*, 1934, 13 avril, 247; *Paris Médical*, 1934, n° 27, 7 juillet.)
- LAROCHE et GRIGAUT. — Intérêt clinique du dosage de l'indoxyle dans le sang et dans les urines. (*Le Monde Médical*, 1934, 15 juillet, 793.)
- LAROCHE. — L'indoxylurie au cours des infections intestinales. (Congrès de la Colibacillose, des infections et intoxications d'origine intestinale. Châtel-Guyon, 23-24 sept. 1934.)
- LEUBE (W.). — Ueber einen neuen pathologischen Harnfarbstoff. (*Arch. f. pathol. Anat.*, 1886, 106, 418.)

- LEWIN (C.). — Ausscheidung der aromatischen substanzen (Phenol, Indican, aromatische Oxysäuren) im Urin von Krebskranken. (*Bioch. Centrbl.*, 1904, 3, 299.)
- MAILLARD (L.-C.). — Sur la recherche de l'indoxyle dans les urines. (*C. R. Ac. Sc.*, 1903, 136, 1472.)
- MAILLARD (L.-C.). — Mécanisme de transformation de l'indoxyle urinaire en couleurs indigotiques. (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 777.)
- MAILLARD (L.-C.). — Sur la nature de l'indican. (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 1332.)
- MAILLARD (L.-C.). — L'indoxyle urinaire et les couleurs qui en dévient. (Thèse de doct. en Méd., Nancy, 1903.)
- MAILLARD (L.-C.). — Sur la question de l'indoxyle et des sulfoconjugués de l'urine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 1508.)
- MAILLARD (L.-C.). — L'indoxyle. (*Journal de Physiologie et de Pathologie gén.*, 1910, mai, 347.)
- MAILLARD (L.-C.). — Sur le caractère normal de la sécrétion d'indoxyle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 63, 259.)
- MAILLARD (L.-C.). — Sur l'indoxyle normal de l'urine humaine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 63, 376.)
- MAILLARD (L.-C.). — Le problème des origines de l'indoxyle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 63, 409.)
- MASSON (F.). — Des matières colorantes du groupe de l'indigo, considérées au point de vue physiologique. (*Arch. de Physiol.*, 1874, 6, 958.)
- MAYERHOFER. — Zur Kritik der Indikanprobe im Harne und über deren Durchführung im Säuglingsalter. (*Arch. f. Kinderheilk.*, 1932, 97, 11.)
- MESTER (B.). — Ueber Magensaft und Darmfäulniss. (*Z. Klin. Medic.*, 1894, 24, 441.)
- METCHNIKOFF (E.). — Etudes sur la flore intestinale. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1913, XXVII, 893.)
- MEYER et JACOBSON. — *Lehrbuch d. org. Chemie.* (1923, Bd. L., Teil 3.)

- MILLE. — L'indoxyle. Signification clinique des variations de son taux dans l'urine et dans le sang. (Thèse de Bordeaux, 1934, n° 103.)
- MOEWES. — Ueber Indikanurie. (*Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1931, 6 mars.)
- MOGENA. — Le facteur allergique dans les côlites. (*Arch. des malad. de l'app. dig. et des malad. de la nutrition*, 1935, janvier.)
- MOMIDLOWSKI (St.). — Ueber das Verhalten des Indicans bei Kindern. (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1893, 32, 192.)
- MORACZEWSKI (W. von). — Ueber die Wechselbeziehungen zwischen Indican im Harn und Indol in den Fäces. (*Wratschebnaya Gazeta*, 1908, n° 28.)
- MORACZEWSKI (W. von). — Ueber den Mangel von Relation zwischen Harnindican und Kotindol. (*Bioch. Centrbl.*, 1908, 7, 923.)
- MOREL. — Précis de technique chimique. (*Collection Testut*, p. 606.)
- MÜLLER (F.). — Ueber Indicanausscheidung durch den Harn bei Inanition. (*Jahresb. Thierch.*, 1885, 16, 210.)
- MÜLLER (F.). — Ueber das Verhalten der Fäzes und der Produkte der Darmfäulniss im Harn bei Inanition. (*Berl. Klin. Woch.*, 1887, 24, 443.)
- NIGGELER (R.). — Ueber Harnfarbstoffe aus der Indigo-gruppe. (*Arch. f. exper. Pathol. und Pharm.*, 1874, 3, 67.)
- OBERMAYER (F.). — Ueber eine Modification der Indicanprobe. (*Wien. Klin. Woch.*, 1890, 176.)
- OBERMAYER (F.). — Eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Indoxylschwefelsäure (Indican) im Harn. (*Wien. Klin. Rundschau*, 1898, 12, 537.)
- OSBORNE (Th.) et CLAPP (S.). — Hydrolyse de la légumine des pois verts. (*Z. anal. Ch.*, 1909, 692.)
- PAILLARD. — Valeur de l'indoxylurie et de l'indoxylémie. (*Journ. Méd. franç.*, 1934, n° 1, 39.)
- PFUNGEN (R. von). — Beiträge zur Lehre von der Darmfäulniss der Eiweisskörper. Ueber die Darmfäulniss bei Obstipation. (*Z. Klin. Med.*, 1892, 21, 118.)

- PHOCAS. — La néphrite expérimentale par l'indol. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1927, XII, 576.)
- PORCHER (Ch.). — Sur la signification séméiologique de l'indoxyle urinaire. Recherche de l'indol dans le pus. (*C. R. Ac. Sc.*, 1908, 147, 214.)
- PORCHER (Ch.). — Des corps indologènes de l'urine. (*C. R. Ac. Sc.*, 1909, 148, 1210.)
- PORCHER (Ch.) et HERVIEUX (Ch.). — Note sur l'indoxyle urinaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1903, 55, 862.)
- PORCHER (Ch.) et HERVIEUX (Ch.). — Ueber Harnindikan. (*Z. physiol. Ch.*, 1903, 39, 147.)
- PORCHER (Ch.) et HERVIEUX (Ch.). — La signification de l'indoxyle urinaire. (*C. R. Soc. Biol.*, 1907, 63, 539.)
- PORCHER (Ch.) et HERVIEUX (Ch.). — Sur les chromogènes urinaires du groupe de l'indol. (*Lyon Méd.*, 1907, 30 juin.)
- RICHET. — L'Indol (par MAILLARD). (*Dictionnaire de Physiologie*, t. 9, p. 132.)
- ROSENFELD (F.). — Die Indolbildung beim hungernden Kaninchen. (*Beitr. z. Chem. Physiol.*, 1904, 5, 84.)
- ROUX (J.-Ch.). — L'équilibre entre les fermentations et les putréfactions dans le côlon. (*Arch. des malad. de l'app. dig. et des malad. de la nutrition*, 1930, avril.)
- ROVIGHI. — Azione dei prodotti tossici delle fermentazioni enteriche nella milza ed il fegato. (*Arch. di Farmacol. et Terapeut.*, 1896, n° 3.)
- ROVIGHI. — Sul valore della putrefazione intestinale. (*Riforma medica*, 1905, 21.)
- SCHOLZ (H.). — Beiträge zur Frage der Entstehung des Indikans im Thierkörper. (*Z. physiol. Ch.*, 1903, 38, 513.)
- SENATOR (H.). — Ueber das Vorkommen von Produkten der Darmfäulniss bei Neugeborenen. (*Z. physiol. Ch.*, 1880, 4, 1.)
- SIMON (Ch.-E.). — The modern aspect of Indicanuria, with special reference to the relation between indican and the acidity of the gastric juice. (*Amer. Journ. of Med. Sc.*, 1895, 110, 157.)

- STEFEN (W.). — Beiträge zur Indicanausscheidung bei Kindern. (*Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1892, 34, 18.)
- STEINITZ. — Über Indicanurie als Symptom der Fistula gastro-colica. (*Arch. f. Verdauungskrankh.*, Bd. 36, 29, 1925.)
- TABORE (von). — Ueber die Beziehung zwischen Magensaftsecretion und Darmfäulniss. (*Arch. f. Klin. Med.*, 1906, 87, 254.)
- TÜCZECK (Fr.). — Mittheilung von Stoffwechseluntersuchungen bei abstinierenden Geisteskranken. (*Arch. f. Psych.*, 1884, 7, 3.)
- UNDERHILL (F.). — On the origine and precursors of urinary indican. (*Amer. Journ. of Physiol.*, 1904, 12, 176.)
- UNDERHILL et SIMPSON. — Effet de la diète sur l'excrétion de l'indican et des phénols. (*Journ. of biological Ch.*, 1920, 44, 69.)
- VEALE (H.). — On the Urinary Pigments. (*Edimb. Med. Journ.*, 1868, 13, 548.)
- VIGNES. — Intérêt clinique de l'indoxylurie et de l'indoxylémie. (*Le Progrès Méd.*, 1934, n° 25, 23 juin, 1049.)
- VRIES (de). — Indican im Harn und seine diagnostische Bedeutung. (*Inaug. Dissert.*, 1877, Kiel.)
- WEBER (W.). — Nachweis von Indican im Harn. (*Arch. de Pharm.*, 1878, 3^e s., 13, 340.)
- YVON et MICHEL. — Origine et signification de l'indoxyle urinaire. (*Manuel d'analyse des urines*, 1920.)
- ZIEMKE (E.). — Ueber den Einfluss der Salzsäure des Magensaftes auf die Fäulnisvorgänge im Darm. (*Jahresb. Tierch.*, 1898, 30, 394.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — <i>Chimie, détection et dosage de l'indoxyle</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Origine et métabolisme de l'indoxyle.</i>	35
CHAPITRE III. — <i>Physiopathologie de l'indoxylurie.</i>	49
CHAPITRE IV. — <i>Signification et valeur du test indoxylurique</i>	65
A. Etats gastriques	69
B. Etats hépatiques	86
C. Etats intestinaux	98
CONCLUSIONS	121
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	125
